Thesis Bern

ÜBER DAS ADENOKARZINOM UND ADENOM DER LEBER

582780

INAUGURALDISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT BERN

VORGELEGT VON

KARL WEGELIN,
PRAKT. ARZT VON ST. GALLEN

BERLIN
DRUCK VON GEORG REIMER
1905.

Von der medizinischen Fakultät zum Druck genehmigt auf Antrag von Herrn Prof. Langhans.

Bern, den 11. Mai 1904.

Der Dekan:

Prof. Langhans.

Die zahlreichen Fälle von Adenom und Adenokarzinom der Leber, welche in der Literatur veröffentlicht und zum Teil sehr ausführlich beschrieben worden sind, haben noch immer bezüglich der Genese der Neubildung, ihres Wachstums und ihres Verhältnisses zur Lebercirrhose keine vollständige Abklärung gebracht, und auch ihre Stellung zu den andern epithelialen Neubildungen der Leber, einerseits der knotigen Hyperplasie und andrerseits zum gewöhnlichen primären Leberkrebs ist immer noch keine ganz bestimmte. Gerade in neuerer Zeit sind in der Frage der Genese und des Wachstums von verschiedenen Seiten Ansichten geäußert worden, welche von denen der älteren Autoren in mancher Hinsicht stark abweichen, während in der Frage nach dem ursächlichen Zusammenhang mit der Cirrhose die Meinungen von jeher weit auseinander gingen.

Es kam nun im Sommer 1903 im hiesigen Pathologischen Institut ein Fall von Adenokarzinom der Leber zur Beobachtung, der in mancher Hinsicht, besonders wegen seines Auftretens im Kindesalter, wegen des Fehlens einer Cirrhose im Lebergewebe und wegen der Gallensekretion in den Lungenmetastasen allgemeines Interesse erwecken dürfte. Er wurde mir von Herrn Prof. Langhans zur Untersuchung überwiesen, und dies gab den Anstoß, auch die übrigen in der Sammlung des Instituts befindlichen Fälle von Leberadenom einer genaueren Prüfung zu unterziehen.

Meinem hochverehrten Chef und Lehrer, Herrn Professor Langhans, möchte ich an dieser Stelle für die Anleitung und mannigfache Unterstützung bei dieser Arbeit meinen wärmsten Dank abstatten.

Fall 1.

Der Krankengeschichte, für deren gütige Überlassung ich Herrn Prof. Stooss meinen besten Dank ausspreche, entnehme ich folgende Daten:

Gigon Gilbert, 5½ Jahre alt, wurde am 27. Juli 1903 ins Jennersche Kinderspital aufgenommen.

Anamnese. Patient wurde rechtzeitig geboren und war bis vor zwei Monaten stets gesund, machte nie eine Infektionskrankheit durch. Seit zwei Monaten klagt er von Zeit zu Zeit über Müdigkeit und geringe Schmerzen im Abdomen. Nie Erbrechen, Appetit soll nur wenig abgenommen haben. Gelbsucht war nie vorhanden. Stuhl regelmäßig. Hier und da etwas Kopfweh. Eltern gesund, ebenso ein neunjähriger Bruder. Keine Fehlgeburten.

Status. Kräftig gebauter Knabe, etwas anämisch aussehend. Zunge kaum belegt. Rechte Thoraxseite gegenüber der linken etwas stärker vorgewölbt. Hautvenen am Thorax auf beiden Seiten ektatisch, rechts mehr als links, ebenso rechts am Abdomen erweiterte Venen. Herzdämpfung nicht vergrößert, an der Herzspitze ein leises systolisches Geräusch. Spitzenstoß etwas nach innen von der Mammilla im vierten Interkostalraum sichtbar. Lungengrenze in der rechten Mammillarlinie am untern Rand der fünften Rippe, seitlich geht sie in einer Horizontalen nach hinten. Atemgeräusch überall vesiculär. Im obern Teil des Abdomens findet sich ein Tumor von derb elastischer Konsistenz, der die rechte Thoraxseite emporhebt und offenbar der Leber angehört. Nach unten reicht die Geschwulst bis zum Nabel und wird hier vom Darm bedeckt. Milz weder für Palpation noch für Perkussion vergrößert. Kein Ascites. Lymphdrüsen nirgends geschwellt. Stuhl hier und da diarrhoisch. Urin normal, Tagesmenge 700 ccm.

7. August. In den letzten zwei Tagen Abendtemperatur über 37,4°. Starke Schmerzen über dem größten Umfang des Tumors. Dieser hat sich sichtlich vergrößert. Es lassen sich unter dem Proc. xiphoidens zwei größere Knoten fühlen. Stuhl immer gallig gefärbt. Urin enthält keinen Gallenfarbstoff. Kein Erbrechen.

11. August. Patient klagt sehr oft über Schmerzen in der Magengegend. Oben ist der Tumor bedeutend nach links gewachsen, er reicht unter dem Rippenbogen bis zur linken Mammillarlinie. Milz nicht vergrößert.

12. August. Es wird eine Probepunktion gemacht. Der Bericht des pathologischen Instituts lautet mit großer Wahrscheinlichkeit auf Adenoma hepatis.

14. August. Die Skleren erscheinen zum erstenmal etwas gelblich. Urin enthält noch keinen Gallenfarbstoff.

18. August. Aussehen blaß, Gesichtsfarbe gelblich. Temp. 38,1°, Puls und Respiration beschleunigt. Rechte untere Lungengrenze am untern Rande der dritten Rippe. Herzdämpfung gegen früher um 1 cm nach links verschoben. Über der rechten Lunge hinten Bronchialatmen.

Abdomen bedeutend stärker aufgetrieben. Leber sehr druckempfindlich. Leberdämpfung reicht in der rechten Mammillarlinie bis in die Höhe der Spina ant. sup. Stühle gelb gefärbt, im Urin keine deutliche Gallenfarbstoffreaktion. Kein Ascites. Milz nicht vergrößert.

21. August. Dyspnoe nimmt zu. Puls klein. Deutlicher Ikterus, Gallenfarbstoff im Urin.

23. August. Um elf Uhr vormittags bekommt Patient einen heftigen Anfall von Dyspnoe. Hautfarbe fahlgelb. Radialispuls nicht fühlbar. Abdomen prall gespannt, in den seitlichen Partien deutliche Dämpfung. Verblutung? Exitus zwei Uhr nachmittags.

Sektionsprotokoll. Sektion am 24. August 1903, neun Uhr vormittags.

Abgemagerte Leiche, leicht ikterisch. Abdomen etwas aufgetrieben, im rechten Hypochondrium sind die Konturen eines höckerigen Tumors sichtbar. Bei Eröffnung der Bauchhöhle fließt reichlich blutige Flüssigkeit aus. Zwerchfellstand rechts dritte Rippe, links dritter Interkostalraum. Leber sehr groß, reicht in der Axillarlinie bis zur Spina ant. sup., 12 cm unter den Rippenbogen, das Coecum medianwärts verdrängend. Leberrand in der rechten Mammillarlinie 14 cm unter dem Rippenbogen, in der Medianlinie 26 cm unter dem Ende des Corpus sterni und 6 cm über der Symphyse, in der linken Mammillarlinie 6 cm unter dem Rippenbogen, in der linken Axillarlinie am Rippenbogen. Magen ins linke Hypochondrium verdrängt, seine Oberfläche zum Teil mit der Leber verklebt. Omentum majus nach aufwärts geschlagen, mit der Leber verklebt. Därme mäßig gefüllt, nach links verdrängt. In dem Fossae lumbales und im kleinen Becken ziemlich viel blutige Flüssigkeit.

Lungen stark retrahiert, Herzbeutel ganz freiliegend. Beide Lungen frei, in den Pleurahöhlen keine Flüssigkeit, im Herzbeutel wenig klares Serum.

Herz sehr breit, rechts und links schlaff. Spitze vom linken Ventrikel gebildet. Klappen ohne Veränderungen. Endokard leicht ikterisch. Myokard blaß, etwas gelblich, mit einigen punktförmigen Trübungen. Wanddicke links 8, rechts 2,5 mm. For. ovale und Ductus Botalli geschlossen.

Balgdrüsen der Zunge sehr groß.

Tonsillen groß, in der rechten nekrotische Pfröpfe, in der linken ein kleiner Absceß.

Pharynx, Oesophagus, Larynx und Trachea außer leicht ikterischer Verfärbung ohne Besonderheiten.

Thyreoidea klein.

Aorta thoracica: Intima leicht ikterisch.

Linke Lunge klein. Pleura glatt glänzend. An mehreren Stellen dicht unter der Pleura gelbe, prominente Knoten von 0,5—1 cm Durchmesser. Schnittfläche: Oberlappen gut lufthaltig, leicht ikterisch, im Unterlappen mäßige Atelektase. Blutgehalt gering.

Rechte Lunge ebenfalls klein, Pleura glatt glänzend. Mehrere subpleurale gelbe Knötchen. Oberlappen wie links, im Mittellappen ver-

minderter Luftgehalt, Unterlappen ganz atelektatisch. Tumorknötchen auf der Schnittfläche scharf abgegrenzt, etwas prominent, zum Teil stark erweicht, von gelblicher oder weißlicher Farbe und geringer Transparenz.

Bronchialschleimhaut leicht ikterisch.

Milz ziemlich groß, 75 g. Pulpa weich, blaß, Trabekel und Follikel deutlich. Follikel normal groß.

Nebennieren ohne Veränderungen.

Nieren leicht ikterisch, sehr blutarm, sonst ohne Veränderungen.

Magen und Duodenum ohne Besonderheiten. Ductus choledochus durchgängig.

Leber: Gewicht 2500 g.

Größter Durchmesser:

von oben nach unten:	rechter Lappen	21	cm,	linker Lappen	12,5	cm.
von rechts nach links:	„	„	22	„	„	„	12,5 „
von hinten nach vorn:	„	„	10	„	„	„	8 „

An der Oberfläche zahlreiche, 4—6 cm Durchmesser haltende Knoten, die oft aus kleineren Höckern von 2—20 mm Durchmesser zusammengesetzt werden. Konsistenz der Knoten zum Teil weich, zum Teil etwas derber, Farbe meist gelblich. Am Lobus Spigelii subperitonäal gelegen findet sich eine große Höhle, welche zerfallenes Tumorgewebe und geronnenes Blut enthält. In der Nähe dieser Höhle, kommunizierend mit ihrem Inhalt, liegen große coagulierte Blutmassen in der freien Bauchhöhle und erstrecken sich an der vorderen Seite des Magens weit nach unten.

Schnittfläche durch die obere Hälfte der Leber: An der Grenze zwischen rechtem und linkem Leberlappen ein etwa 6 cm Durchmesser haltender rundlicher Knoten, gegen die Umgebung scharf abgesetzt, mit Andeutung eines lobulären Baues. Die einzelnen Läppchen variieren zwischen 1 und 20 mm und sind durch seichte Linien unvollkommen voneinander getrennt. Gewebe von gelblichweißer Farbe, mit vereinzelten Hämorrhagien. Transparenz gering, namentlich in den gelben Partien. Nach hinten von diesem Knoten befindet sich ein ähnlicher Knoten von ca. 4 mm Durchmesser, der sich durch geringere Transparenz und ausgedehnte Hämorrhagie vom ersten unterscheidet. Neben diesen Knoten auf der Schnittfläche zerstreut kleinere, teils längliche, teils runde, wenig prominierende Tumormassen von gelblichweißer Farbe und geringer Transparenz. Das Lebergewebe selbst zeigt eine wenig ausgesprochene azinöse Zeichnung, ist blutarm, leicht ikterisch, wenig transparent.

Ein Schnitt an der Grenze zwischen mittlerem und oberem Drittel der Leber zeigt ebenfalls ziemlich scharf voneinander abgesetzte, größere, meist gelappte Knoten von gelblicher oder grünlicher Farbe mit starker hämorrhagischer Infiltration.

Schnittfläche durch das untere Drittel des rechten Leberlappens fast vollkommen von einer großen Tumormasse eingenommen. Das Lebergewebe ist auf der rechten und hintern Seite auf einen schmalen Saum

von höchstens $\frac{1}{2}$ cm Breite reduziert. Der Tumor selbst zeigt deutlich lappigen Bau mit mehr oder weniger scharfer Abgrenzung der einzelnen Lappen. Diese variieren zwischen 1 und 6 cm Durchmesser, die größern Lappen zerfallen ihrerseits wieder in kleinere, meist nur unscharf begrenzte Herde. Die einzelnen Lappen bestehen teils aus einem graurötlichen, hämorrhagisch infiltrierten, teils einem graugelben, teils einem stark grün gefärbtem Gewebe, das namentlich in den grünen Partien deutlich körnig und trüb ist. In den übrigen Teilen des Tumors ist die Transparenz gering, das restierende Lebergewebe ist stark trüb.

Von allen Tumorknoten läßt sich sehr reichlich trüber Saft abstreifen, welcher frisch untersucht stark verfettete Zellen ohne Glycogen enthält.

Aus vielen größern Pfortaderästen ragen auf der Leberschnittfläche gelbliche Tumormassen hervor, die sich leicht herausheben lassen. Ebenso sieht man an der Einmündung der Vena hepatica in die Vena cava inf. in der ersteren eine fetzige gelbliche Masse, die jedoch das Lumen nicht vollständig ausfüllt.

Die periportalen Lymphdrüsen nicht wesentlich vergrößert, auf der Schnittfläche unverändert.

Im Darm überall gallig gefärbter Inhalt, Follikel etwas groß, sonst nichts Besonderes. Mesenterialdrüsen unverändert.

Pankreas, Aorta abdominalis, Harnblase und Hoden ohne Veränderungen.

Die Schädelsektion ergibt nichts von Belang.

Anatomische Diagnose: Adenoma hepatis mit Metastasen in den Lungen. Blutung ins Abdomen aus einem Tumorknoten.

Aus dem Tumorknoten der Leber und dem angrenzenden Lebergewebe wurden zahlreiche Blöcke von ca. 1 cm Dicke ausgeschnitten, ebenso aus den Knoten der Lungen. Zur Fixierung wurde Alkohol und Sublimat benutzt, zur Einbettung Celloidin. Die Schnitte waren 10—20 μ dick und wurden mit Hämalaun-Eosin, nach van Gieson, nach Weigerts Methode zur Färbung der elastischen Fasern und mit Säurefuchsin-Orange G nach Heussi gefärbt.

Die mikroskopische Untersuchung ergab folgendes:

a) Lebergewebe.

Das Lebergewebe ist in ziemlich großer Ausdehnung zwischen den Geschwulstknoten erhalten geblieben und zeigt da, wo es nicht durch Kompression von seiten der rasch wachsenden Neubildung gelitten hat, nur geringfügige Veränderungen. Diese bestehen vor allem in einer leichten Verbreiterung der Glissonschen Scheiden, welche aber auch nicht überall deutlich ausgesprochen ist. Nirgends kommt es zu einem Zusammenfließen benachbarter Glissonscher Scheiden, so daß also von einer eigentlichen Cirrhose nicht die Rede sein kann. Die Scheiden werden von einem mäßig kernreichen Bindegewebe gebildet, das auch nur spärliche Lympho-

cyten enthält. Pfortader, Leberarterie und Gallengänge lassen sich stets sehr deutlich erkennen. Namentlich die letztern fallen durch ihre dunkle Kernfärbung sofort auf. Auch in den kleineren Glissonschen Scheiden finden sich meist drei bis vier Gallengänge, die bald quer, bald längs getroffen sind. Häufig lassen sie kein deutliches Lumen unterscheiden und erscheinen auf dem Längsschnitt als zwei dicht nebeneinander liegende Reihen von kubischen oder etwas abgeplatteten Zellen, deren Kerne auf der äußern Seite gelegen sind. Die Zahl dieser solid erscheinenden Gänge ist in vielen Glissonschen Scheiden gegenüber der normalen Leber entschieden etwas vermehrt, allerdings nicht bedeutend, denn niemals habe ich in einer Glissonschen Scheide mehr als vier solcher Gänge gesehen. Auch ist hervorzuheben, daß durchaus nicht alle Scheiden diese Vermehrung aufweisen.

In den Acini herrscht die gewöhnliche radiäre Anordnung der Zellbalken. Die Breite eines Balkens wird nur von einer Zelle, seltener von zweien eingenommen. Die Zellen sind normal groß, von kubischer oder unregelmäßig eckiger Gestalt und zeigen meist eine leicht bräunliche Färbung des Protoplasmas. Die Kerne sind rundlich oder oval, haben einen Durchmesser von 5—6 μ und färben sich überall gut. Meist tritt in ihnen ein exzentrisch gelagertes Kernkörperchen deutlich hervor. In manchen Zellen liegen zwei oder sogar drei Kerne, welche meist etwas dunkler erscheinen als die Kerne der übrigen Zellen. Typische Mitosen habe ich nirgends gesehen, hingegen hie und da leicht eingeschnürte und mantelförmige Kerne, welche wohl auf eine amitotische Kernteilung schließen lassen.

Die Kapillaren zwischen den Leberzellkapseln sind im ganzen ziemlich weit und enthalten neben roten Blutkörperchen zahlreiche polynucleäre Leukocyten. Das Kapillarendothel weist schöne spindelförmige Kerne auf, zwischen denen hie und da typische Kupffersche Sternzellen hervortreten.

Stärkere Veränderungen zeigt dagegen das Lebergewebe in der Nähe der großen Tumorknoten. Hier fällt vor allem die Weite der Kapillaren auf, die mit roten Blutkörperchen prall gefüllt sind und deren Breite vielfach das Doppelte des Normalen beträgt. Zwischen ihnen liegen schmale Balken von kleinen atrophischen Leberzellen, die infolge ihrer stark braunen Färbung dunkler als die übrigen, nicht komprimierten Zellen erscheinen. Im allgemeinen ist die Blutstauung in den zentralen Partien der Acini etwas stärker ausgesprochen als in der Peripherie, doch ist der Unterschied nicht sehr bedeutend. In der Nähe der größeren Knoten ist überhaupt die Abgrenzung der Acini etwas schwierig, sie sind durch den Druck des Tumors gleichsam in die Länge gezogen und die Hauptmasse ihrer Balken verläuft konzentrisch um den Tumor.

Außer in der Nachbarschaft der größeren Tumoren finden sich noch in anderen Bezirken des Lebergewebes Stauungserscheinungen und zwar überall da, wo sich größere Geschwulstthromben, die wir später beschreiben werden, in den Ästen der Vena hepatica gebildet haben. Hier erinnert

das Bild häufig an das einer gewöhnlichen geringgradigen Stauungsleber, indem nämlich die Kapillaren hauptsächlich im Zentrum der Acini erweitert sind und zwischen sich schmale, atrophische Leberzellbalken fassen. Die Zellen enthalten häufig zahlreiche helle Vakuolen, waren also offenbar stark verfettet. Hie und da sind sie auch ganz zugrunde gegangen, so daß Kapillare an Kapillare anstößt.

b) Tumoren der Leber.

Die Tumormassen, mit denen fast die ganze Leber durchsetzt ist, zeigen sowohl in ihrem Aufbau wie in ihrem Verhalten gegenüber dem Lebergewebe bedeutende Verschiedenheiten, so daß wir die einzelnen Formen gesondert besprechen müssen.

Beginnen wir mit der Beschreibung eines kleinen Knötchens von 4 mm Durchmesser, das fast überall scharf abgegrenzt in einem Lebergewebe liegt, das außer den durch die Geschwulstthromben hervorgerufenen Stauungserscheinungen keine weiteren Veränderungen aufweist. Bei Lupenvergrößerung läßt dieses Knötchen an der Peripherie Einkerbungen erkennen, die sich zum Teil als schmale bindegewebige Septen ins Innere des Tumors fortsetzen. Das Bindegewebe dieser Septen ist mäßig kernreich und enthält eine geringe Zahl von Lymphocyten, es führt weder Gallengänge noch größere Gefäße, nur einige kleine Gefäße, deren Wandung aus Endothel und Adventitia besteht, folgen seinem Verlauf. Die Färbung der elastischen Fasern ergibt, daß die Septen wohl solche in mäßiger Menge enthalten, daß aber nirgends ein Ring von elastischen Fasern um ein Gefäß herum vorkommt. Es fehlen also Gefäße, welche als sichere Arterien und Venen zu erkennen wären und somit haben diese Septen auch gar keine Ähnlichkeit mit Glissonschen Scheiden. Die Septen durchziehen zum Teil den Tumor ganz, zum Teil ragen sie nur eine Strecke weit ins Tumorgewebe vor, so daß dadurch eine Entstehung des Knötchens durch Konfluenz von mehreren kleineren wahrscheinlich gemacht wird.

Die Neubildung besteht, wie schon bei schwacher Vergrößerung deutlich hervortritt, aus Zellbalken, die einen sehr stark gewundenen Verlauf haben und vielfach netzförmig untereinander zusammenhängen. Von Leberzellbalken unterscheiden sie sich auf den ersten Blick durch ihre bedeutendere Breite, durch die dichtere Lagerung der Kerne und durch den unregelmäßigen Verlauf, nirgends zeigen sie eine radiäre Anordnung um ein zentral gelegenes Gefäß. Zwischen ihnen liegen Lücken und Spalten, deren Weite etwas geringer ist als die von gut injicierten Acinuskapillaren.

Zur deutlichen Unterscheidung von Tumor- und Lebergewebe erwies sich nun die gewöhnliche Färbung mit Hämalaun-Eosin ungenügend. Das Protoplasma der Tumorzellen färbt sich allerdings dabei heller rot als das der Leberzellen, doch ist die Differenz nicht sehr bedeutend. Ich bediente mich daher der zuerst von Heussi angewandten Färbung mit Orange G, welche den Unterschied zwischen den beiden Zellarten viel deutlicher

hervortreten läßt. Während nämlich bei dieser Färbung die Leberzellen einen tief braunroten Ton annehmen, erscheint das Protoplasma der Tumorzellen zum Teil hellorange, zum Teil nimmt es gar kein Orange auf, sondern färbt sich mit dem zur Kernfärbung verwendeten Hämalaun leicht bläulich.

Die Größe der Tumorzellen schwankt beträchtlich, die große Mehrzahl ist etwas kleiner als die Leberzellen in den nicht komprimierten Partien, das Verhältnis ist ungefähr 5:6. Doch kommen auch Zellen vor, die ebenso groß oder noch größer, und andere, die ganz bedeutend kleiner, oft nur halb so groß wie Leberzellen sind. Die Zellkerne liegen im Durchschnitt um ihren eigenen Durchmesser, manchmal aber auch nur um dessen Hälfte voneinander entfernt. Fast ebensosehr wie die Größe wechselt die Form der Zellen. Die meisten sind unregelmäßig fünf- und sechseckig, daneben kommen aber auch langgestreckte, schmale Zellen nach Art von Schaltzellen vor, die hie und da in etwas größerer Zahl an den Rändern der Balken, doch oft auch mitten zwischen den anderen Zellen liegen. Das Protoplasma der Tumorzellen ist bedeutend weniger granuliert als das der Leberzellen, dabei sind die Granula etwas gröber und nicht so gleichmäßig verteilt wie in den Leberzellen. Die bräunliche Färbung, die den Leberzellen eigentümlich ist, fehlt meistens. Doch muß betont werden, daß sich verhältnismäßig viele Zellen, die in der Beschaffenheit des Protoplasmas in bezug auf Granulierung und Färbung vollkommen Leberzellen entsprechen, mitten zwischen den anderen verteilt finden. In einigen kleineren Zellgruppen erscheint das Protoplasma sehr hell, was von kleineren und größeren Vakuolen, in denen offenbar Fettropfen lagen, herrührt. Endlich mag noch bemerkt werden, daß die Zellgrenzen fast überall deutlich zu sehen sind.

Gerade umgekehrt wie bei den Zellen stellt sich das Größenverhältnis bei den Kernen der Leber- und Tumorzellen. Während die Kerne der Leberzellen einen Durchmesser von 5—6 μ haben, beträgt dieser bei den Kernen der Tumorzellen 6—8 μ, und oft steigt er bis zu 12 μ, so daß diese großen Kerne den doppelten Durchmesser eines Leberzellkerns haben. Andrerseits finden sich freilich auch einige kleine Kerne von nur 3 μ Durchmesser. Die Form der Kerne ist rundlich oder oval, einzelne zeigen auch leichte Lappung oder seitliche Einkerbungen. Die mittelgroßen und großen Kerne besitzen in der Mehrzahl ein schönes Chromatingerüst mit weiten Maschen, in welchem ein Kernkörperchen deutlich hervortritt, seltener sind es deren zwei oder drei. Die größten Kernkörperchen haben einen Durchmesser von 3 μ, sie färben sich nicht mit Hämalaun, sondern mit Eosin und Orange G, sind also acidophil. Nicht selten lagern sich die blauen Chromatinkörner in größerer Zahl direkt an die Oberfläche der Nucleoli an, so daß diese ein feinzackiges Aussehen gewinnen und die Rot- oder Orangefärbung fast verdeckt wird. Im Gegensatz zu diesen schön bläschenförmigen Kernen sind die kleinen, meist ovalen Kerne und auch einige der mittelgroßen bedeutend dunkler und sehr chromatinreich, so daß keine deutliche Struktur zu erkennen ist. Meist ist auch das Proto-

plasma dieser Zellen dunkler und dichter granuliert als das der übrigen Tumorzellen. Zu diesem Typus gehören die meisten der oben erwähnten Schaltzellen. Mitosen der Kerne im Monaster- und Dyasterstadium kommen vor, sind aber ziemlich spärlich. Hie und da liegen auch zwei meist dunkle Kerne in einer Zelle, hingegen nie eine größere Zahl.

Ziemlich häufig treten in den Kernen regressive Veränderungen auf. Einzelne zeigen Runzelung der Kernmembran, verbunden mit Verdichtung des Chromatins. Bei anderen sieht man eine oder mehrere helle Vakuolen von verschiedener Größe, umgeben von einer feinen blauen Linie, im Innern des Kerns oder der ganze Kern ist bis auf die Kernmembran in eine homogene, leicht bläuliche Masse umgewandelt, in der sich weder Chromatinkörner noch Kernkörperchen unterscheiden lassen. Oder endlich es fehlt ein deutlich abgegrenzter Kern, an seiner Stelle liegen im Zentrum der Zelle mehrere rundliche, längliche oder gelappte, sehr dunkle Chromatinklumpen.

Wie oben hervorgehoben, sind die Zellen in Form von Balken angeordnet, die erheblich breiter als Leberzellbalken sind. Im Durchschnitt liegen in der Breite eines Balkens 5—6, oft aber auch 10—12 Zellen. In einzelnen Bezirken des Tumors, wo die Balken verhältnismäßig schmal sind, fällt auf, daß die Kerne vorwiegend an der Außenseite der Balken liegen, während im Innern des Balkens eine breitere Zone von Protoplasma sich erstreckt, so daß man hier Drüsenschläuche vermuten könnte. Doch fehlt ein eigentliches Lumen. An andern Stellen, besonders in der Nachbarschaft bindegewebiger Septen, verbreitern sich die Balken zu größeren Zellhaufen, die hauptsächlich aus kleinen Zellen bestehen und bei schwacher Vergrößerung infolge der dichten Lagerung der Kerne sehr dunkel erscheinen. Die Zellen haben sich hier am meisten vom Typus der Leberzellen entfernt, ihr Protoplasma hat durchweg einen leicht bläulichen Ton.

Neben der trabekulären Struktur lassen sich aber auch Andeutungen von Kanälen erkennen, die Ähnlichkeit mit Drüsenschläuchen haben. Schon die oben erwähnte Randstellung der Kerne in den schmalen Zellsträngen weist darauf hin, aber außerdem tritt hier und da zwischen den Zellen eines Balkens ein ganz feines punktförmiges Lumen auf, um das die nächstgelegenen Zellen, die meist niedrig zylindrische Form besitzen, mit ihren Achsen radiär gestellt sind. Ihr Kern liegt auf der vom Lumen abgewandten Seite, das Protoplasma ist meist ziemlich reichlich, dicht granuliert und färbt sich ziemlich dunkelorange. Es zeigt also noch große Ähnlichkeit mit dem der Leberzellen. Zuweilen liegt im Lumen ein kleines, homogenes, gelbbraunes Kügelchen.

Die schmalen Spalten und Lücken zwischen den Balken werden von einem feinen Netz von engen Kapillaren eingenommen. Den Tumorzellen dicht anliegend verläuft längs der Balken eine feine Linie, in welche längliche schmale Kerne nach Art von Endothelkernen eingestreut sind. Das Tumorgewebe zeigt also, auch was die Blutkapillaren anlangt, eine große Ähnlichkeit mit normalem Lebergewebe. Nun sind die Kapillaren etwas

schmäler, gleichsam komprimiert durch die größere Breite der Zellbalken. Dabei paßt sich ihr Lumen den Konturen der Zellbalken an, so daß es auf dem Querschnitt bald röhrenförmig, bald spaltförmig erscheint. An einzelnen Stellen ragen protoplasmareiche Zellkörper, deren Kerne gleich den benachbarten Endothelkernen sind, ins Lumen vor und ferner sieht man auch spindelige Zellen, die sich am einen Ende, wo der Kern liegt, in zwei kurze Fortsätze gabeln. Diese Zellen entsprechen offenbar Kupfferschen Sternzellen.

Auffallend sind größere, mit roten Blutkörperchen angefüllte Räume von 0,05 –0,25 mm Durchmesser, die bei ihrer außerordentlich regelmäßigen runden oder ovalen Form und ihrer scharfen Begrenzung in erster Linie Gefäße, vielleicht auch eine kavernöse Stelle im Tumor vermuten ließen. Doch sind die Räume, um einen wirklich kavernösen Bau zu veranlassen, zu wenig zahlreich und liegen zu weit auseinander. Für die Annahme, daß hier Gefäße vorliegen, spricht auch die Beschaffenheit der in diesen Räumen liegenden roten Blutkörperchen: denn sie sind aus einer glänzenden Substanz gebildet, die nur selten im Zentrum etwas heller erscheint, und haben also durchschnittlich das Aussehen von gut erhaltenen, nicht ausgelaugten roten Blutkörperchen. Im Hämalaun-Eosinpräparat färben sie sich sehr verschieden, bald schön eosinrot, bald bläulich und zum Teil, besonders die in der Mitte gelegenen, auch leicht gelblich.

Trotzdem bin ich zu dem Resultat gekommen, daß es sich hier nicht um Gefäße handelt, sondern um Extravasate, die allerdings erst in der letzten Zeit entstanden sein können. Zunächst sind die meisten Räume in ihrer ganzen Peripherie nur von Geschwulstzellen begrenzt, zwischen denen sich hier und da die roten Blutkörperchen in Form von kurzen Zacken nach außen vorschieben, und auch in der Nachbarschaft finden sich manchmal rote Blutkörperchen einzeln und in ganz kleinen Gruppen mitten in einem Geschwulstbalken. An einigen Stellen, besonders in den kleineren Räumen, ragen locker liegende Tumorzellen zwischen die roten Blutkörperchen vor und einzelne haben sich ganz abgelöst. Allerdings ist zu bemerken, daß sich hier und da auch der Anschein eines Endothels findet, doch niemals im ganzen Umfang eines solchen Raumes, nur an einer beschränkten Stelle liegt der Blutmasse direkt ein länglicher, schmaler Kern an, der sich von den runden Kernen der benachbarten Geschwulstzellen deutlich unterscheidet. Ich gestehe, daß mir diese Bilder zuerst beweisend zu sein schienen für die Gefäßnatur dieser Räume. Das Fehlen des Epithels an den meisten Stellen des Umfangs konnte ja auf einer postmortal häufig vorkommenden Maceration beruhen. Als entscheidend konnte ich nur die Untersuchung von Schnittserien ansehen, denn dabei mußte sich herausstellen, ob diese Räume untereinander zusammenhängen oder in andere deutliche Blutgefäße übergehen. Ich habe den kleinen Rest dieses Tumors nach Durchfärbung mit Hämalaun zu Schnittserien benutzt, wobei allerdings nur 30 Schnitte von 20 μ Dicke gewonnen wurden und nur in 15 Schnitten waren noch Bluträume vorhanden. So klein die

Zahl dieser Schnittserie ist, so genügte sie doch vollständig, um folgendes festzustellen: Die verschiedenen Bluträume hängen nicht untereinander zusammen, sie behalten allerdings nicht immer die Form, die sie in ihrer Mitte an der Stelle der größten Flächenausdehnung haben, sie nehmen manchmal statt runder längliche Form an und werden wieder rundlich. Die größeren erhalten sich durch 6 –10 Schnitte und sind also in der Mehrzahl kugelig bei einem Durchmesser von 0,1 –0,2 mm. In dem letzten Schnitt sind sie sehr klein und meist am wenigsten scharf begrenzt. Gerade hier machen sie durchaus nicht den Eindruck eines Gefäßlumens, sondern eines kleinen Extravasats, das sich an beliebiger Stelle in einen Geschwulstbalken ergossen hat. Auf dem folgenden Schnitt findet sich an entsprechender Stelle ganz gewöhnliches Geschwulstgewebe und nichts deutet auf die Anwesenheit eines hämorrhagischen Herdes im vorhergehenden Schnitt hin. Die Herde zeigen also die scharfe Begrenzung nur in der Mitte ihrer größten Ausdehnung und auch da nicht an ihrem ganzen Umfang. Ferner ist ein Zusammenhang mit benachbarten Blutkapillaren nicht deutlich zu sehen. Daß ein solcher existiert haben muß, ist von vornherein klar, aber derselbe ist, nachdem das Extravasat sich gebildet hat, verschwunden. Die rundliche Form der Bluträume erklärt sich wohl daraus, daß sich die erhalten gebliebenen Tumorzellen unter dem Druck des Extravasates zu einem einheitlichen Belag geformt haben, so daß eine scharfe Abgrenzung entsteht. Daß auf kurze Strecken hin ein Endothel die Wandung bildet, ist nicht verwunderlich, wenn man annimmt, daß ein Zellbalken vollständig bis auf die anliegende Kapillare zerstört wurde. Die stellenweise bläuliche Färbung der roten Blutkörperchen rührt wahrscheinlich von dem gelösten Chromatin zerfallener Kerne her. Maceriertes Endothel war nirgends zu finden.

Von Wichtigkeit sind endlich noch die Randpartien des Tumors und das Verhalten des angrenzenden Lebergewebes. Die Neubildung stößt nämlich fast überall an das Lebergewebe direkt an, nur auf kleine Strecken hin legen sich einige feine Bindegewebsfasern dazwischen. Eine eigentliche bindegewebige Kapsel fehlt. Die dem Tumorknoten zunächst gelegenen Leberzellbalken zeigen das ausgesprochene Bild der Druckatrophie. Die Zellen sind sehr schmal, aber stark in die Länge gezogen und manchmal fast spindelförmig. Ihr Protoplasma erscheint stark braun gefärbt, die Kerne sind klein und dunkel und liegen in der Längsrichtung eines Balkens um das Vier- bis Fünffache ihres Durchmessers voneinander entfernt. Die Zellen bilden konzentrisch um den Tumor verlaufende Reihen, zwischen denen die Kapillaren als ganz schmale Spalten erscheinen. Da, wo der Tumor die oben genannten Einkerbungen an der Peripherie zeigt, verlaufen noch einige wenige Leberzellbalken ins Innere des Tumors, wo sie sich zum Teil in den bindegewebigen Septen verlieren. Die Grenze zwischen Leber- und Tumorgewebe ist nun auf große Strecken hin eine vollständig scharfe. An die innerste Schicht atrophischer Leberzellen lagert sich das Tumorgewebe dicht an und zwar teils als kontinuierliche Zell-

schicht, teils mit den verbreiterten Enden seiner Zellbalken. Meist läßt es sich, namentlich bei Färbung mit Orange G, durch die Verschiedenheit des Protoplasmas mit vollkommener Sicherheit entscheiden, ob eine Zelle dem Leber- oder dem Tumorgewebe angehört. An anderen Stellen freilich liegen die Verhältnisse nicht so klar. Man sieht hier einen schmalen Leberzellbalken in tangentialer Richtung auf die Peripherie des Tumors zulaufen und sich unter allmählicher Verbreiterung seiner Zellen direkt in einen Tumorzellbalken fortsetzen, wobei auch die zu beiden Seiten des Leberzellbalkens liegenden Kapillaren direkt in die Kapillaren des Tumors übergehen. Doch gelingt es meist auch hier, die Grenze zwischen Leber- und Tumorgewebe genau zu bezeichnen, da sich an die letzte stark braun gefärbte Leberzelle fast stets eine Zelle anlagert, die durch ihr helleres Protoplasma und ihren größeren, bläschenförmigen Kern deutlich als Tumorzelle charakterisiert ist. An einzelnen Stellen ist es aber auch bei Orangefärbung nicht möglich, die Grenze zwischen Tumor- und Leberzellen genau angeben zu können, denn manchmal stoßen an sichere Leberzellen Zellen an, welche zwar einen etwas größeren Kern besitzen, aber in der Beschaffenheit des Protoplasmas mit Leberzellen noch vollständig übereinstimmen. Ich werde auf diese „Übergangsbilder" später noch ausführlicher zurückkommen.

Die größeren Tumoren von mehreren Zentimetern Durchmesser, die makroskopisch gelblich oder stark grün gefärbt und gut abgekapselt waren, schließen sich in ihrem Bau an das eben beschriebene Knötchen nahe an. Sie werden von breiten und schmalen bindegewebigen Septen ganz oder teilweise durchzogen und erhalten dadurch eine Andeutung von lappigem Bau. Die Septen sind kernarm und enthalten keine Lymphocyten, sie sind auch frei von Gallengängen und enthalten nur spärliche Gefäße, darunter auch einige kleine Arterien mit Ringmuskulatur und gut ausgebildeter Elastica interna. Durch diese Septen werden Läppchen von 5—10 mm Durchmesser mehr oder minder vollständig abgeteilt. Diese Läppchen haben wegen ihrer sehr verschiedenen Größe und unregelmäßigen Form keine Ähnlichkeit mit Leberacini, jedoch zeigen sie unter sich eine weitgehende Übereinstimmung ihrem Bau. Sie sind zusammengesetzt aus sehr stark gewundenen und netzförmig zusammenhängenden Zellbalken, die meist nur enge Lücken und Spalten zwischen sich haben. Die Zellbalken unterscheiden sich auch hier von Leberzellbalken durch ihre größere Breite, durch dichtere Lagerung der Kerne und das Fehlen einer radiären Anordnung; verglichen mit dem vorher beschriebenen Knötchen sind sie hier eher etwas schmäler, und ebenso sind auch die Zellen hier im ganzen etwas kleiner. Die Größe der Zellen verhält sich zu der von Leberzellen meist wie 1 : 2, seltener wie 3 : 4. Das Protoplasma der Zellen weicht in bezug auf Färbbarkeit und Granulierung nur wenig von dem der Leberzellen ab, nur fehlt meist die bräunliche Eigenfarbe der Leberzellen. Mit Eosin färbt sich das Protoplasma ziemlich dunkel und auch die Orangefärbung ergibt keinen bedeutenden Unterschied zwischen Leber- und Tumor-

zellen, eine bläuliche Tönung kommt nur selten vor. Die Kerne haben durchschnittlich einen Durchmesser von 3—4.5 μ, sind also, absolut genommen, etwas kleiner als Leberzellkerne, meist liegen sie um ihren eigenen Durchmesser voneinander entfernt. Die Größenunterschiede zwischen den einzelnen Kernen sind im allgemeinen sehr gering, sehr große Kerne fehlen. Fast durchweg besitzen die Kerne ein schönes Chromatingerüst mit einem Kernkörperchen. Dunkle Kerne sind selten, doch kommen Degenerationserscheinungen ziemlich häufig vor.

Die Zellbalken sind in der großen Mehrzahl solid, in der Breite zählen sie 4—6, an einigen Stellen jedoch auch 8—10 Zellen, auf dem Querschnitt erscheinen sie rundlich. In manchen Läppchen fällt auch hier die Randstellung der Kerne an den Balken auf. Dagegen kommen hier wirkliche Drüsenlumina viel häufiger als in dem zuerst beschriebenen Knötchen vor. Ziemlich oft sieht man hier an beliebiger Stelle eines Balkens zwischen den Zellen ein rundliches Lumen auftreten, das ungefähr die Größe eines Zellkerns besitzt und mit einer braungelben oder olivengrünen, homogenen, stark lichtbrechenden Masse ausgefüllt ist. Um dieses Lumen sind die zunächst gelegenen Zellen radiär angeordnet, sie sind kubisch oder niedrig zylindrisch, und ihre Kerne liegen vom Lumen entfernt. Ihr Protoplasma ist ziemlich reichlich und unterscheidet sich in nichts Wesentlichem von dem der Leberzellen. Meist wird das Lumen von 6—8 solcher Zellen umsäumt, an die sich außen polyedrische Tumorzellen anlagern, so daß das Lumen also keineswegs nur von einer Schicht Zellen umgeben ist. Im Längsschnitt konnte ich diese feinen Lumina nie auf größere Strecken hin verfolgen, sie haben also offenbar einen sehr stark gewundenen Verlauf. Diese drüsenkanalähnlichen Formen finden sich ungefähr in gleicher Zahl in den zentralen Partien der großen Knoten.

Die Kapillaren zwischen den Zellbalken sind fast überall sehr eng, doch sind sowohl Endothelkerne als Kupffersche Sternzellen stets deutlich zu erkennen. Hier und da liegen aber im Tumorgewebe auch etwas weitere Gefäße mit Endothel und einer schmalen, bindegewebigen Adventitia. Arterielle Gefäße mit Ringmuskulatur und Elastica interna konnte ich im Tumorgewebe nirgends nachweisen. In großer Zahl finden sich auch hier die schon oben beschriebenen rundlichen Bluträume, sie sind hier manchmal sehr groß und haben einen Durchmesser bis zu 3 mm. Auch hier konnte ich durch Anfertigung einer Schnittserie, die 280 Schnitte von 15 μ Dicke umfaßte, ihre Entstehung aus Hämorrhagien sicher nachweisen. Die Räume erhalten sich durch 16—20 Schnitte und verschwinden dann, indem gewöhnliches Tumorgewebe an ihre Stelle tritt. Sie werden meist in scharfer Linie von Tumorzellen begrenzt, nur höchst selten findet sich an der Peripherie ein Endothelkern, und auch ein maceriertes Endothel ist nirgends anzutreffen. Ziemlich oft kann man einen Zusammenhang dieser Bluträume mit Kapillaren feststellen, die offenbar durch die Zerstörung der Tumorzellen eröffnet worden sind. Neben diesen scharf begrenzten Bluträumen kommen aber auch noch zahlreiche größere und kleinere Hämorrha-

gien von ganz unregelmäßiger Form und unscharfer Begrenzung vor und ferner finden sich in den zentralen Partien der Knoten auch Nekrosen der Zellen. Sie bilden homogene Schollen, in denen sich die Kerne ganz schwach oder gar nicht mehr färben. Stellenweise zeigen auch ganze Gruppen von Zellbalken helle Vakuolen im Protoplasma. Diese nehmen oft den ganzen Zelleib ein und waren offenbar von Fettropfen erfüllt.

Umgeben sind die Tumorknoten von einer 1—4 mm dicken bindegewebigen Kapsel, welche sie scharf vom umgebenden Lebergewebe abgrenzt und auch die bindegewebigen Septen ins Innere entsendet. Das Bindegewebe ist in den innersten Schichten kernarm, enthält nur spärliche Lymphocyten und ganz wenige kleine Gefäße. Nach außen hingegen, wo es an das Lebergewebe anstößt, wird es reicher an Spindelzellen und Lymphocyten und es treten auch größere Gallengänge mit deutlichem Lumen und Zylinderepithel auf, ferner zahlreiche Gefäße, darunter sowohl Arterien wie Venen. Elastische Fasern finden sich, abgesehen von den Gefäßwandungen, in ziemlich großer Zahl. Außerdem schließt die äußere Schicht des Kapselbindegewebes schmale Zellbalken ein, die aus kleinen Zellen mit bläschenförmigem Kern und wenig Protoplasma bestehen und mit neugebildeten Gallengängen übereinstimmen. Diese Zellbalken erscheinen auf dem Längsschnitt als zwei Reihen dicht aneinanderliegender platter oder kubischer Zellen, auf dem Querschnitt sind sie rundlich, lassen aber fast nie ein Lumen erkennen. Unter sich hängen sie vielfach netzförmig zusammen und oft kann man auch ihren direkten Übergang in Leberzellbalken wahrnehmen. Sehr wahrscheinlich sind sie unter dem Einfluß des wuchernden Kapselbindegewebes aus Leberzellen hervorgegangen. Einen Zusammenhang zwischen Gallengängen und Tumorgewebe konnte ich hingegen nirgends finden. Gegen das umgebende Lebergewebe ist die Tumorkapsel nicht scharf abgegrenzt, denn sie hängt hier mit Glissonschen Scheiden zusammen und sendet auch ziemlich breite Bindegewebszüge in die benachbarten Acini, so daß die Leberzellbalken auseinander gedrängt und zum Teil völlig von Bindegewebe umwachsen werden. Die Leberzellen sind atrophisch und häufig auch verfettet. Auch das Bindegewebe der Glissonschen Scheiden ist deutlich vermehrt und enthält außer zahlreichen Lymphocyten auch einige neugebildete Gallengänge. Mit zunehmender Entfernung von dem Tumorknoten nimmt jedoch das periportale und intraacinöse Bindegewebe fortschreitend ab, bis wir schließlich in einer Distanz von $\frac{1}{2}$—1 cm vom Tumor völlig normales Lebergewebe antreffen.

Die großen Knoten zeigen jedoch nicht überall die oben beschriebene regelmäßige Zusammensetzung aus Zellbalken, denn in einigen Partien, besonders an der Peripherie der Knoten, beginnt der Bau weniger regelmäßig trabekulär zu werden, was sich schon bei schwacher Vergrößerung dadurch bemerkbar macht, daß sich die Zellbalken nicht mehr deutlich abgrenzen lassen und daß die Kapillaren nicht mehr als helle Lücken und Spalten hervortreten. Außerdem fällt an diesen Stellen die

äußerst dichte Lagerung der Kerne auf. Die Zellen sind sehr klein und besitzen sehr wenig Protoplasma, so daß die Kerne nur um einen halben Durchmesser auseinander liegen. Die Zellform ist rundlich oder polyedrisch, das Protoplasma erscheint meist etwas heller, die Kerne dagegen etwas dunkler als in den Tumorzellen der schön trabekulären Partien. Die Kerne haben einen Durchmesser von 3–5 μ und sind meist rund, selten oval. Diese Zellen liegen nun nicht in scharf abgegrenzten Balken, sondern bald in größeren Haufen, bald in kleinen Gruppen mit ganz unregelmäßigen Umrissen. Zuweilen findet man mitten in diesen Zellhaufen noch einige schmale, niedrig zylindrische Zellen radiär um ein ganz feines Lumen ohne Inhalt angeordnet. Zwischen den Zellhaufen liegen hier und da kleine, ganz unregelmäßig geformte Spalten, die von feinkörnigen Massen ausgefüllt werden, aber keine endotheliale Wand erkennen lassen. Kapillaren mit deutlichem Lumen durchziehen nur in geringer Zahl diese Zellhaufen, stets ist ihr Lumen sehr eng und oft sieht man nur noch eine Reihe von hintereinander liegenden Spindelzellen zwischen den Tumorzellen verlaufen. Diese Spindelzellzüge lassen sich aber häufig in Kapillaren mit deutlichem Lumen verfolgen und es ist wahrscheinlich, daß sie stark komprimierte Kapillaren darstellen. Sie sind nirgends von Bindegewebsfasern begleitet und bedingen auch nirgends einen alveolären Bau. Die hier beschriebene kleinzellige Form des Tumorgewebes besitzt offenbar eine bedeutende Wachstumsfähigkeit, denn wir werden ihr später namentlich in den Gefäßen wieder begegnen.

Der große Knoten, der fast das ganze untere Drittel des rechten Lappens einnahm, ist im Zentrum in sehr großer Ausdehnung nekrotisch. Ferner haben Hämorrhagien einen großen Teil des Tumorgewebes zerstört, an seiner Stelle findet sich ein Netzwerk von breiten und schmalen Fibrinbalken, dessen Maschen mit roten Blutkörperchen oder nekrotischen Tumorzellen angefüllt sind. Manchmal finden sich zwischen den Fibrinbalken auch äußerst zahlreiche feine Chromatinkörner, welche offenbar von zu Grunde gegangenen Kernen herrührten. An einer Stelle hat sogar Verkalkung der nekrotischen Massen stattgefunden. In den Hämorrhagien sind oft nur die bindegewebigen Septen erhalten geblieben, an anderen Stellen dagegen finden sich auch noch größere und kleinere Reste von Tumorgewebe. Dieses zeigt zumteil den regelmäßig trabekulären Bau, zumteil hat es den kleinzelligen Charakter.

Von besonderem Interesse ist das Verhalten der Neubildung zu den Gefäßen, die bei der Weiterverbreitung der Geschwulst in der Leber selbst und im übrigen Körper eine sehr wichtige Rolle spielen. Die Pfortaderäste enthalten in sämtlichen Schnitten, auch in sonst ganz normalem Lebergewebe, Tumorelemente in dieser oder jener Form. In vielen kleinen Ästen, die für den Blutstrom offenbar vollständig durchgängig sind, sehen wir im Lumen zwischen den roten Blutkörperchen mehr oder weniger zahlreiche Tumorzellen liegen. Sie sind meist klein, haben einen ziemlich dunklen Kern und wenig Protoplasma und liegen isoliert oder in

kleinen Gruppen. Ist letzteres der Fall, so findet man gewöhnlich auch einige spindelförmige Kerne zwischen die Tumorzellen eingestreut. Dabei ist das Venenendothel völlig intakt.

Andere Pfortaderäste dagegen sind vollkommen mit Tumorgewebe erfüllt oder es finden sich neben dem Tumorgewebe noch Thromben aus Fibrin, Leukocyten und roten Blutkörperchen, die zumteil von der Venenwand aus organisiert sind und zum Teil auch von Tumorgewebe durchwachsen werden. Die vollkommen mit Tumorgewebe erfüllten Äste könnte man auf dem Querschnitt mit abgekapselten Tumorknoten verwechseln, wenn nicht die begleitende Leberarterie und ein oder zwei Gallengänge auf die Pfortader hinweisen würden. Die ausfüllenden Tumormassen sind von verschiedener Art. In manchen Ästen erscheinen sie als gut abgegrenzte gewundene Zellbalken mit relativ großen Zellen, welche überall der bindegewebigen Venenwand direkt auflagern. Das Endothel der Vene fehlt, dagegen finden sich zwischen den Tumorzellbalken ganz deutliche Blutkapillaren, die schöne Endothelkerne besitzen und den gleichen Charakter wie in den bisher beschriebenen Tumorknoten haben. Häufiger hat das ausfüllende Tumorgewebe den kleinzelligen Typus, bei dem die Zellen meist nicht mehr in deutlichen Balken, sondern in unregelmäßigen Haufen liegen. Dies ist besonders in den größeren Pfortaderästen der Fall. Auch hier findet sich ein selbständiges Stroma, das an vielen Stellen von sehr engen Kapillaren gebildet wird, deren Endothelrohr ganz deutlich ist, während man an anderen Stellen in der schmalen Spalte nur einen Zug von hintereinander liegenden Spindelzellen sehen kann. Wahrscheinlich handelt es sich hier um kollabierte Kapillaren. Das Endothel der Vene ist auch hier an den meisten Stellen verschwunden, an anderen sieht man noch einzelne Endothelkerne zwischen Tumorgewebe und bindegewebiger Venenwand. Hier und da, aber nur selten, gehen auch einzelne Bindegewebsbalken von der Venenintima aus und ziehen durch das Tumorgewebe zur gegenüberliegenden Wand. Bei diesen ganz mit Tumorgewebe erfüllten Pfortaderästen gewinnt man den Eindruck, daß es sich um ein kontinuierliches Fortwachsen der Neubildung im Gefäßlumen handelt, denn auch die auf größere Strecken hin längs getroffenen Äste lassen keine Lücke in den ausfüllenden Massen erkennen. Wichtig ist nun ferner die Tatsache, daß das kleinzellige Tumorgewebe die Venenwand durchbrechen kann. Durch eine schmale Lücke dringt es nach außen und bildet im angrenzenden Lebergewebe einen Knoten oder einen breiten Strang von bedeutend größerem Durchmesser, als die Lücke in der Venenwand beträgt, so daß also das außen gelegene Tumorgewebe dem intraportalen knospenförmig aufsitzt. Daß es sich dabei nicht um ein Hineinwachsen in einen abgehenden Venenast handelt, beweist das plötzliche Abschneiden der elastischen Venenwand zu beiden Seiten der Lücke, ein Umbiegen nach außen kommt nicht vor. Außerdem fehlt dem knospenförmigen Auswuchs fast stets eine bindegewebige Umhüllung mit elastischen Fasern, er wird meist nur von Lebergewebe begrenzt.

Was die Lebervene anbetrifft, so treffen wir auch in ihren Ästen überall Tumorelemente an, doch nirgends füllen sie das Lumen vollständig aus, ohne für den Blutstrom Raum zu lassen. Sehr oft begegnen wir wandständigen Thromben, bestehend aus Fibrin, roten Blutkörperchen und Häufchen von Leukocyten, in welche die Tumorzellen regellos eingelagert sind. Unter diesen letzteren herrscht die größte Mannigfaltigkeit. Man trifft hier ziemlich große Zellen, die mit Leberzellen die größte Ähnlichkeit haben, sowohl einzeln als in kleinen Gruppen, ferner die kleinen Zellen mit dunklem Kern und wenig Protoplasma, ebenfalls einzeln oder in Haufen, in denen auch Spindelkerne vorkommen, ferner ganze Zellbalken mit schönem Endothelbelag und endlich hier und da auch kleine Drüsenkanäle, kurz, es wiederholen sich hier alle Formen, die wir in den Leberknoten bereits getroffen haben. Das Venenendothel fehlt stets an der Stelle dieser Thromben.

Auch die Leberarterie ist nicht frei von Tumorzellen. Allerdings ist ihr Endothel völlig intakt und die Wandung nirgends durchbrochen, aber zwischen den roten Blutkörperchen liegen auch hier zahlreiche kleine Tumorzellen, die meist isoliert sind und sich nur selten zu kleinen Gruppen vereinigen.

Endlich sind Tumorzellen auch in die Kapillaren eingedrungen, wo man sie stets, auch in sonst normalem Lebergewebe, vorfindet. Sie heben sich durch ihren dunklen Kern gut von den Leberzellen ab und liegen fast immer vereinzelt. Nur in der Umgebung der Venae centrales sind sie oft etwas zahlreicher. Wahrscheinlich handelt es sich hier um Zellen, die von den kleinsten Pfortaderästen aus in die Kapillaren verschleppt worden sind.

Mit den Gefäßen im innigsten Zusammenhang stehen Tumorknoten im Lebergewebe, welche nach ihrer Anordnung um größere Pfortaderäste, durch die Art ihres Wachstums und ihren vom Lebergewebe stark abweichenden Bau nicht wohl anders als Metastasen aufgefaßt werden können. Diese Metastasen erscheinen in den Schnitten zum größten Teil als isolierte, von Lebergewebe umschlossene Tumorknoten. Ihre Form und Größe variiert ungemein. Die einen sind rundlich, andere länglich oval oder zapfenförmig und viele haben unregelmäßig buchtige Umrisse. Manche bilden ganz kleine Zellhaufen, andere haben einen Durchmesser von $\frac{1}{2}$ cm. Auch in ihrer Struktur sind nicht alle diese Knoten gleichartig, doch stimmen sie wenigstens darin überein, daß sie nirgends die regelmäßig trabekuläre Struktur der großen Knoten aufweisen.

Ein Teil der Knoten ist aus dem kleinzelligen Tumorgewebe aufgebaut, wie es in den größeren Pfortaderästen vorherrschend ist. Hier und da erinnern auch diese kleinen Zellen in ihrer Anordnung an die Balken der großen Tumoren, doch sind die zwischenliegenden Kapillaren so eng, daß die Umrisse der Balken nicht recht hervortreten. Die Hauptmasse der Knoten besteht aus locker liegenden Zellhaufen, die ohne jede Regel-

mäßigkeit von äußerst engen oder vollständig komprimierten Kapillaren durchzogen werden. Eine alveoläre Struktur tritt nirgends auf. Die Tumorzellen haben einen runden, chromatinreichen Kern, der durchschnittlich nur 3 μ im Durchschnitt hält, aber im Verhältnis zum Zelleib noch relativ groß ist, so daß nur ein schmaler Saum von Protoplasma um den Kern herumgelagert ist. Das Protoplasma färbt sich sowohl mit Eosin wie mit Orange nur sehr wenig. Hier und da treten auch inmitten der übrigen Zellen 6—8 radiär angeordnete, niedrig zylindrische Zellen auf, doch ist ein Lumen höchst selten zu erkennen. Infolge der Kleinheit der Zellen heben sich die Tumorherde außerordentlich deutlich vom Lebergewebe ab, sie erscheinen wegen der dichten Lagerung der Kerne ganz dunkel. Umgeben sind sie zum Teil direkt von Lebergewebe, zum Teil von einem ganz schmalen Saum von Bindegewebe, der zwischen Tumor- und Lebergewebe liegt. Das Lebergewebe zeigt in der Nähe der größeren Herde alle Zeichen von Kompression, seine Balken sind äußerst schmal und verlaufen konzentrisch um den Tumor. Die Grenze zwischen Leber- und Tumorzellen ist überall scharf. Zwischenformen kommen nicht vor. Die Tumorzellen liegen einfach dem innersten Leberzellbalken auf, nur selten sind sie von letzterem durch eine Lage schmaler Spindelzellen getrennt. Einige der Knoten sind ganz oder nur an einem Teil ihres Umfangs von einer sehr schmalen Lage von Bindegewebe umgeben. Dieses enthält ziemlich zahlreiche spindelförmige Kerne und Lymphocyten, dagegen weder Gallengänge, noch arterielle Gefäße, noch elastische Fasern. Doch nicht überall zeigen die Tumorherde diese scharfe Grenzlinie gegen das Lebergewebe, wobei die anliegenden Leberzellbalken beim Wachstum einfach zur Seite gedrängt werden. Oft tritt ein durchaus maligner Charakter der Tumorzellen zutage. An manchen Stellen nämlich sind die Tumorzellen in die Kapillaren des umgebenden Lebergewebes eingedrungen. Eine schmale Reihe von ganz kleinen Zellen, die vom Kern fast ganz ausgefüllt werden, zweigt sich vom Knoten ab und schiebt sich in die Kapillare zwischen zwei atrophischen Leberzellbalken ein und zwar sieht man zwischen Leber- und Tumorzellen noch deutlich das Kapillarendothel. Durch diese Art des Wachstums werden die Leberzellbalken auseinandergedrängt und gehen durch Druck allmählich ganz zugrunde. An anderen Stellen erscheinen die Konturen der dem Tumor zunächst gelegenen Leberzellen ganz unscharf, die Zellgrenzen sind nicht mehr deutlich zu erkennen und das Protoplasma bildet körnige Massen, in denen nur die Kerne, die sich meist nur schlecht färben, mehr oder weniger scharf hervortreten. Offenbar hat hier das andringende Tumorgewebe einen Zerfall der Leberzellen hervorgerufen.

Andere dieser Knoten sind noch bedeutend unregelmäßiger gebaut, als die eben beschriebenen. Ihr Gefüge ist überaus locker und von einem trabekulären Bau ist hier keine Rede mehr. Die Zellen sind klein und besitzen einen chromatinreichen Kern und wenig helles Protoplasma, das oft wie zerfetzt aussieht. Sie liegen in der Mehrzahl nicht in einem

festen Verbande, sondern einzeln oder in kleinen Gruppen von ganz unregelmäßiger Gestalt. Die Zwischenräume werden von einer feinkörnigen Masse ausgefüllt. Zwischen diesen Zellen treten nun Gebilde auf, die mit Drüsenkanälen große Ähnlichkeit haben und zwar sind hier die Kanäle zum Teil bedeutend weiter als diejenigen in den großen Knoten, so daß man sie mit Drüsenausführungsgängen vergleichen kann. Das Lumen ist rundlich oder oval und hat einen Durchmesser von 10—20 μ, es wird begrenzt von 10—15 niedrig zylindrischen Zellen, deren Kerne auf der äußeren Seite liegen, während das Protoplasma gegen das Lumen in völlig scharfer Linie abschneidet. Hier und da sind diese Kanäle nicht völlig abgeschlossen, da sich an einer Stelle eine Lücke im Epithelbelag findet. Ferner trifft man hier und da auch Längsschnitte von engeren Kanälen, deren Lumen als schmale Spalte erscheint. Im Lumen liegt meist gar kein Inhalt, seltener ist es mit einer feinkörnigen Masse oder mit roten Blutkörperchen angefüllt. Eine Auskleidung mit Endothel findet sich nirgends. Außen sind diese Kanäle manchmal von anderen Tumorzellen locker umgeben, oft aber scheinen sie ganz frei zu liegen. Ein zusammenhängendes Kapillarnetz läßt sich in diesem Tumorknoten nicht nachweisen, nur an wenigen Stellen finden sich Kapillaren mit deutlichem Endothelrohr, an anderen Stellen hingegen nur noch Reihen von hintereinanderliegenden Spindelzellen. Endlich kommen in diesen Knoten auch größere Hämorrhagien vor. Was das Verhalten zum umgebenden Lebergewebe anlangt, so zeigen diese Knoten ebenfalls eine ausgesprochene Bösartigkeit, indem sie in die Kapillaren einwachsen.

Von Bedeutung für die metastatische Natur dieser Knoten sind nun ihre Beziehungen zu den Pfortaderästen. Auffallend ist schon ihre Anordnung in kleinere und größere Gruppen, in deren Mitte oft ein Pfortaderast mit ausfüllenden Tumormassen deutlich erkennbar ist. Als solcher ist er charakterisiert sowohl durch die elastischen Elemente der Wandung, als durch begleitende Gallengänge und Leberarterien. Um diesen Pfortaderast bilden nun die Tumorknoten blatt- oder rosettenartige Figuren, welche namentlich bei Lupenvergrößerung sehr charakteristisch sind. Dabei sind die einzelnen Tumorherde meist nur durch schmale Streifen Lebergewebe, hier und da auch nur durch eine ganz dünne Lage von Bindegewebe getrennt. Letzteres ist der Fall, wenn die Leberzellen durch Druck ganz zugrunde gegangen sind. Dabei platten sich die einander zugekehrten Flächen der Knoten gegenseitig ab, und oft kommt es auch zu Konfluenz benachbarter Knoten, so daß ganz unregelmäßige Formen entstehen. Diese Tumorherde liegen nun aber zum größten Teil nur scheinbar isoliert, denn durch Schnittserien läßt sich leicht nachweisen, daß die meisten mit den Tumormassen in der Pfortader direkt zusammenhängen und zwar durch die schon oben beschriebenen Durchbruchsstellen in der Venenwand. Die knospenförmige Tumormasse, die durch die Lücke in der Venenwand nach außen getreten ist und hier in einem Schnitt blind endigt, sieht man in einem folgenden Schnitt mit einem benach-

barten Tumorknoten in Verbindung treten, und so ist es wahrscheinlich, daß wohl die meisten Knoten direkt aus den Tumorthromben der Pfortader hervorgegangen sind.

c) Lungenmetastasen.

Die Lungenmetastasen bilden in der Mehrzahl kleine rundliche Knoten von 2—5 mm Durchmesser und liegen meist dicht unter der Pleura oder doch nur wenige Millimeter unter ihr im Lungengewebe. Gegen das umgebende Lungengewebe sind sie durch eine schmale Bindegewebskapsel gut abgegrenzt, ferner werden sie ganz oder nur teilweise von einigen wenigen Bindegewebszügen durchsetzt, die spärliche Spindelzellen, einzelne Lymphocyten und auch elastische Fasern enthalten. Hier und da führen diese Septen auch schmale Gefäße mit elastischer Wandung, aber ohne Ringmuskulatur, es wird sich also wohl um Venen handeln.

Was nun das Tumorgewebe selbst anlangt, so ist sein Bau auch in ein und demselben Knoten durchaus nicht überall gleichartig. Es ist, als ob sich hier die verschiedenen Formen der Leberknoten wiederholen und bunt durcheinander mischen würden, doch will ich hier schon hervorheben, daß die Ähnlichkeit mit den metastatischen Knoten in der Leber im ganzen vorherrschend ist. Denn auch hier begegnen wir an den meisten Stellen den kleinen locker liegenden Zellen ohne deutliche trabekuläre Anordnung und inmitten dieser Zellen erscheinen in auffallend großer Zahl die drüsenkanalähnlichen Gebilde mit weitem, ovalem, scharf begrenztem Lumen. An anderen Stellen fehlen diese letzteren und man sieht nur ganz unregelmäßige Haufen von ganz kleinen Zellen, die bald sehr dicht, bald wieder in größeren Abständen liegen. Die große Mehrzahl der Kerne ist klein und dunkel, nur wenige sind etwas größer und schön bläschenförmig. Und endlich gibt es Stellen, wo das Tumorgewebe zum deutlich trabekulären Bau zurückgekehrt ist, der allerdings nirgends so regelmäßig wie in den großen Leberknoten ausgeprägt, aber doch sicher erkennbar ist. Die Balken sind 6—8 Zellen breit und die Zellen entsprechen in ihrer Größe denjenigen in den großen Leberknoten. Die Kerne sind hier fast durchweg schön bläschenförmig und annähernd gleich groß, sie haben einen Durchmesser von 5—6 μ. Hier und da sieht man auch an beliebiger Stelle in diesen Balken ein kleines Lumen von der Größe eines Kerns auftreten, das mit einem homogenen glänzenden Kügelchen von bräunlicher oder olivengrüner Farbe ausgefüllt ist. Das Tumorgewebe hat also auch in den Metastasen die Fähigkeit, zu sezernieren, beibehalten.

Das Stroma der Knoten besteht, abgesehen von den wenigen bindegewebigen Septen, aus Kapillaren und einreihigen Zügen von Spindelzellen, es stimmt also mit dem Stroma der Leberknoten vollständig überein. Faseriges Bindegewebe und elastische Fasern finden sich nirgends in diesem Stroma. Da, wo Tumorzellbalken vorkommen, findet sich auch ein deutliches Netz von Kapillaren, deren Lumen allerdings sehr eng ist. In der endothelialen Auskleidung sah ich auch einzelne Zellen, die an

Kupffersche Sternzellen erinnern. In den übrigen Partien dagegen sind Kapillaren mit deutlichem Lumen selten, häufiger sieht man einzelne Spindelzellen oder kurze einreihige Züge von solchen zwischen den Tumorzellen verlaufen. In den größeren Knoten ist es wie in den Leberknoten zu ausgedehnten Hämorrhagien gekommen, so daß auch hier Fibrinbalken und rote Blutkörperchen an Stelle der Tumorzellen liegen. Außerdem haben sich auch hier rundliche, gut abgegrenzte Bluträume gebildet, die rings von Tumorzellen umgeben sind.

Neben diesen rundlichen Knoten finden sich in den Lungen noch kleinere Tumormassen von ganz unregelmäßiger Form, die aber ebenfalls von einer bindegewebigen Hülle umschlossen werden. Sie hängen oft an einer Stelle mit einem größeren rundlichen Knoten zusammen und es ist möglich, daß sie Fortsätze von diesen letzteren darstellen, welche im Lungengewebe weiter wuchern.

Ferner enthalten die Lungenarterien Tumorelemente, aber diese liegen meist einzeln zwischen den roten Blutkörperchen, größere Gruppen von Tumorzellen sind selten. In einer größeren Lungenarterie fand ich einen länglichen Pfropf, der in der Hauptsache aus Fibrin und Leukocyten bestand, aber auch zahlreiche Tumorzellen enthielt.

Endlich entdeckte ich auch typische Tumorzellen in den Lungenkapillaren, wo sie stets ganz deutlich an ihrem runden Kern und hellen Protoplasma zu erkennen sind. Außerdem fallen aber schon bei schwacher Vergrößerung in den Alveolensepten hier und da dunkelblaue Flecke auf, welche sich bei starker Vergrößerung als große Chromatinklumpen erweisen, welche oft ganz unregelmäßig lappige oder verästelte Form haben und von einem Hof von Protoplasma umgeben sind. Manchmal treten auch mehrere ovale oder runde Chromatinklumpen von der Größe eines Kerns in einer solchen Protoplasmamasse auf, und es hat den Anschein, als ob diese Gebilde, welche stets im Innern von Kapillaren liegen, zusammengeballte Tumorzellen darstellen.

d) Milz und Nieren.

Schließlich untersuchte ich noch mikroskopisch die Milz und eine Niere, in beiden fand sich nichts von Tumorknoten. Hingegen sah ich in einer größeren Nierenarterie zwischen den roten Blutkörperchen einige sichere Tumorzellen liegen und einmal bildeten vier Zellen sogar eine zusammenhängende Reihe. Auch in den Milzarterien fanden sich einige verdächtige Zellen. Jedenfalls ist es nach dem Befund in der Nierenarterie sicher, daß die Tumorzellen auch im großen Kreislauf zirkuliert haben, und es stimmt damit überein, daß auch das Blut der Leberarterie Tumorzellen enthielt.

Fassen wir die Resultate der bisherigen Untersuchung zusammen, so handelt es sich um einen Tumor epithelialer Natur, der primär in der Leber entstanden ist und sekundär zu Metastasen in der Leber selbst und in den Lungen geführt hat.

Daß der primäre Sitz der Neubildung in der Leber ist, geht einerseits aus dem Ergebnis der Sektion hervor, bei welcher die Organe, welche gewöhnlich als Ausgangspunkte für sekundäre Lebergeschwülste in Betracht kommen, völlig normal befunden wurden. Andrerseits gibt das histologische Verhalten des Tumors Aufschluß, denn er weist zum größten Teil in seinem Bau eine so deutliche Ähnlichkeit mit dem normalen Lebergewebe auf, daß wohl nur die Leber den Mutterboden für die Geschwulst gebildet haben kann. Ebenso zeigen die Knoten in der Lunge stellenweise dieselbe Ähnlichkeit mit dem Lebergewebe, so daß wohl an ihrer metastatischen Natur nicht zu zweifeln ist.

Was die makroskopische Beschaffenheit der Tumoren anbetrifft, so traten sie in Form von großen und kleinen, meist scharf abgegrenzten Knoten im Lebergewebe auf, wobei aber das untere Drittel des rechten Lappens fast ganz von einer großen Tumormasse eingenommen wurde, welche ihrerseits wieder einen deutlich lappigen Bau zeigte. Die Knoten waren von weicher, zum Teil breiiger Konsistenz, die Farbe war meist hellgelb, in einzelnen Knoten des rechten Lappens jedoch auch dunkelgrün und endlich fanden sich auch ausgedehnte Hämorrhagien, deren eine durch Durchbruch in die Bauchhöhle direkt den Tod des Patienten herbeigeführt hat. Schon makroskopisch waren Geschwulstmassen im Stamm der Vena hepatica und in zahlreichen Pfortaderästen deutlich sichtbar. Das Lebergewebe zeigte außer Anämie und leichtem Ikterus keine Veränderungen. Die Lungenknoten waren sämtlich klein, ihr Durchmesser überstieg nicht 1 cm, die Konsistenz war breiig, die Farbe gelblich.

Im mikroskopischen Bild zeigt das Lebergewebe in einiger Entfernung von den größeren Tumorknoten nur ganz geringfügige Veränderungen, nämlich hier und da eine ganz leichte Verbreiterung der Glissonschen Scheiden und leichte Stauung. Die Tumoren selbst zeigen verschiedenen Bau. Die größeren, durch Bindegewebe abgekapselten Knoten, die wir zwar aus später anzuführenden Gründen nicht sicher als primär betrachten können, die aber jedenfalls als die älteren Standorte des Tumorgewebes gelten können, setzen sich aus stark gewundenen

und vielfach anastomosierenden Zellbalken zusammen, die wohl als den Leberzellbalken analoge Bildungen aufzufassen sind. Der Unterschied besteht wesentlich darin, daß die Zellbalken breiter sind als diejenigen der Leber und daß ihnen die radiäre Anordnung fehlt. Die Knoten sind zwar durch bindegewebige Septen ganz oder teilweise in Läppchen abgeteilt: aber diese sind von so ungleicher Größe und unregelmäßiger Form, daß sie keinen Vergleich mit Leberacini zulassen. Ebenso fehlen den bindegewebigen Septen die Gallengänge, so daß sie nicht Glissonschen Scheiden entsprechen können. Arterien sind in diesen Septen durch ihre Elastica interna leicht zu erkennen, über das Vorkommen von Venen konnte ich mir nicht recht klar werden. Die Tumorzellen sind etwas kleiner als Leberzellen und ihr Protoplasma ist meist weniger dicht granuliert als das der Leberzellen und entbehrt auch die bräunliche Färbung, so daß es etwas heller erscheint. Die Zellbalken sind in der Mehrzahl vollkommen solid, daneben aber kommen ziemlich häufig Gebilde vor, die engen Drüsenkanälen entsprechen, wobei aber die das Lumen umgebenden Zellen infolge ihres ziemlich reichlichen und dunklen Protoplasmas noch eine große Ähnlichkeit mit Leberzellen bewahren. Die im Lumen enthaltene, stark lichtbrechende, braungelbe oder olivengrüne Masse darf wohl als Galle oder wenigstens als Gallenfarbstoff angesprochen werden. Die Tumorzellen haben also die Fähigkeit, zu sezernieren, was übrigens auch aus der stellenweise stark grünen Färbung der Knoten hervorgeht, die wohl kaum allein auf Gallenstauung durch Kompression der großen Gallengänge zurückgeführt werden kann, da das Lebergewebe nur schwach ikterisch erschien. Die engen Kanäle mit stark gewundenem Verlauf und manche Balken mit randständigen Kernen erinnern wohl am meisten an den tubulösen Bau der Leber, wie er bei niederen Wirbeltieren vorkommt. Wichtig für die leberähnliche Struktur der Tumoren ist vor allem auch das Verhalten des Stromas, das nirgends von Bindegewebe, sondern nur von Kapillaren gebildet wird, die als feines Netzwerk sämtliche Tumorzellbalken direkt umspinnen. Dieses Verhalten stimmt also genau mit dem der Leberkapillaren überein und ein weiteres gemeinsames Moment besteht darin, daß auch

in der Wandung der Tumorkapillaren typische Kupffersche Sternzellen auftreten. An vielen Stellen aber werden die Kapillaren so eng, daß das Tumorgewebe unter mangelhafter Blutversorgung leidet, was ausgedehnte Nekrosen zur Folge hat. Ferner kommt es manchmal zu enormen Hämorrhagien, ob durch direkte Arrosion von größeren Gefäßen durch die Neubildung oder durch schlechte Ernährung der Gefäßwandungen, ist nicht sicher zu entscheiden. Endlich findet sich auch ziemlich häufig Verfettung als Degenerationserscheinung der Zellen. An mehreren Stellen zeigen jedoch die großen Knoten nicht mehr den beschriebenen, regelmäßig trabekulären Bau, sondern eine Zusammensetzung aus locker liegenden Haufen von sehr kleinen Zellen, die von spärlichen Kapillaren durchzogen werden. Die Kapillaren sind oft so eng, daß man ihr Lumen kaum mehr erkennt, und manchmal sieht man nur eine Reihe von hintereinander liegenden Spindelzellen als Andeutung von Kapillaren.

Von einer oder von mehreren Stellen ihres ersten Auftretens muß nun die Neubildung in Äste der Pfortader durchgebrochen und im Pfortadersystem weitergewuchert sein, denn wir treffen eine Menge von Pfortaderästen sowohl auf Querschnitten als auf Längsschnitten von Tumormassen völlig ausgefüllt, so daß es sich um ein kontinuierliches Fortwachsen in der Gefäßbahn handeln muß, wobei sogar oft noch das Endothel der Vena erhalten bleibt. Wo der erste Durchbruch stattgefunden hat, konnte ich freilich nicht mehr feststellen. Das in der Vene gelegene Tumorgewebe hat hier und da den trabekulären, viel häufiger aber den kleinzelligen, lockeren Bau.

Die Ausbreitung im Pfortadersystem hat eine Metastasenbildung in der Leber selbst zur Folge, denn in der Nachbarschaft größerer Pfortaderäste treten kleinere und größere Gruppen von Tumorknötchen auf, die durch eine schmale Lücke in der Venenwand mit den intraportalen Tumorthromben meist direkt zusammenhängen. Daß es sich hier nicht um primäre Geschwulstherde handelt, die ihrerseits in die Pfortader eingedrungen sind, geht wohl daraus hervor, daß sie stets um einen Pfortaderast herum gruppiert sind. Außerdem hat sich sowohl der Charakter der Zellen als der Bau der Knoten so sehr vom Lebergewebe entfernt, daß man nicht gut eine Entstehung an Ort

und Stelle annehmen kann. Denn wir treffen hier die kleinzellige, lockere Form des Tumorgewebes, in der die trabekuläre Anordnung nicht mehr deutlich zu erkennen ist. Dagegen kommen in einigen dieser Knötchen Kanäle mit weitem Lumen, umgeben von einer größern Zahl niedrig zylindrischer Zellen vor. Ein bindegewebiges Gerüst, das einen alveolären Typus bedingen würde, fehlt auch in diesen Metastasen, das Stroma besteht nur aus Kapillaren. Endlich spricht auch das Verhalten gegenüber dem umgebenden Lebergewebe für die metastatische Natur dieser Knötchen, denn die Tumorzellen dringen an der Peripherie an mehreren Stellen in die Leberkapillaren ein. Auf diese Weise vergrößern sich die Knötchen, sie bringen das zwischenliegende Lebergewebe zum Schwund, können konfluieren und sich mit einer bindegewebigen Kapsel umgeben.

Abgesehen von dieser Art der Metastasenbildung ist es auch möglich, daß von wandständigen Thromben in größeren Pfortaderästen kleine Stücke losgerissen und mit dem Blutstrom verschleppt werden, bis sie irgendwo stecken bleiben und dort zu neuen Knoten auswachsen. Denn wir treffen in vielen Pfortaderästen und auch in den Leberkapillaren mitten zwischen den roten Blutkörperchen Tumorzellen einzeln und in kleinen Gruppen, welche vielleicht auch zur Entstehung sekundärer Knötchen Anlaß geben können.

Mit dem Einbruch in die Pfortader und der Metastasenbildung in der Leber ist aber die Ausbreitung des Tumors noch nicht beendigt, denn auch die Vena hepatica enthält überall Tumormassen, jedoch nur in Form von wandständigen Thromben, niemals ist das Gefäßlumen vollständig ausgefüllt. Ob diese Tumormassen von der Pfortader aus durch die Kapillaren hierher verschleppt wurden oder ob es zu einem direkten Einbruch in die Lebervenen gekommen ist, ist nicht sicher zu entscheiden. Beides ist möglich, aber jedenfalls der letztere Modus der häufigere, denn während wir in der Pfortader fast nur den kleinen Tumorzellen begegnen, finden wir in den Lebervenen neben letzteren auch ziemlich große, protoplasmareiche Zellen, die hier und da auch in schönen netzförmig verbundenen Balken angeordnet sind, zwischen denen Kapillaren gelegen sind.

Von den Lebervenen aus hat die weitere Verschleppung der Neubildung in die Lungen stattgefunden, wo es zu Metastasenbildung in Form von meist subpleuralen Knötchen gekommen ist. Ihr histologischer Bau entspricht den in der Lebervene enthaltenen Formen des Tumorgewebes und ist daher ziemlich mannigfaltig. In den meisten Knoten wiegt der kleinzellige Bau mit lockerem Gefüge vor, wobei in großer Zahl die Kanäle mit weitem Lumen auftreten. An manchen Stellen aber finden wir den regelmäßig trabekulären Bau mit deutlich ausgeprägtem Kapillarnetz. Dabei ist besonders wichtig, daß in diesen Balken hier und da auch enge Lumina mit bräunlichem oder olivengrünem Inhalt wie in den Leberknoten vorkommen. Es haben also die verschleppten Zellen die Sekretionsfähigkeit beibehalten.

Von den Lungengefäßen aus sind endlich die Tumorzellen auch in den großen Kreislauf eingedrungen, indem sie wohl zum großen Teil die Lungenkapillaren passieren, ohne stecken zu bleiben oder zu Knoten auszuwachsen. So kommt es, daß wir sichere Tumorzellen auch in Ästen der Nieren- und Leberarterie antreffen, aber nur einzeln und in ganz kleinen Gruppen, welche nicht zu einer eigentlichen Metastasenbildung geführt haben, vielleicht deshalb, weil ihr Einbruch in den großen Kreislauf erst in der letzten Zeit vor dem Tode erfolgte.

Bevor wir an die nähere Vergleichung unseres Falles mit ähnlichen, in der Literatur beschriebenen Neubildungen der Leber herantreten, ist es wohl zweckmäßig, sich über die Natur des Tumors klarzuwerden und seine Bezeichnung festzulegen. Fassen wir zunächst den anatomischen Bau der großen, gut abgekapselten Leberknoten ins Auge, so fällt trotz des Fehlens eines acinösen Baus ihre Ähnlichkeit mit normalem Lebergewebe, sowohl was die Art als die Anordnung der Zellen betrifft, sofort auf, und wir wären, falls diese Knoten die einzige Geschwulstform bildeten, berechtigt, für sie den Namen Adenom zu gebrauchen. Nun tritt aber zu diesen regelmäßig trabekulär gebauten Knoten ein Einwuchern in die Gefäße mit Metastasenbildung in der Leber selbst und in beiden Lungen hinzu, so daß der maligne Charakter der Neubildung klar zutage liegt. Zugleich verliert sich zum Teil der schön trabe-

kuläre Bau und an seine Stelle tritt ein lockeres Gefüge von kleinen Zellen. Wir haben also eine Geschwulst vor uns, die sich zum großen Teil in ihrem Bau nur wenig vom Mutterboden entfernt hat und deshalb die Bezeichnung Adenom verdienen würde, wenn sich nicht die Weiterverbreitung durchaus nach Art des Karzinoms gestaltete.

Der Schwierigkeit einer genauen Bezeichnung dieser Lebertumoren begegnen wir auch überall in der Literatur, denn die unserm Tumor ähnlichen Fälle tragen sehr verschiedene Namen. Manche Autoren, z. B. Kelsch und Kiener, Engelhardt, Marckwald, bezeichnen sie einfach als Adenom oder multiples Adenom und betonen dabei freilich den malignen Charakter, indem es bei ihren Fällen zum Durchbruch der Neubildung in die Gefäße gekommen ist. Frohmann dagegen benennt den von ihm beobachteten Tumor multiples malignes Adenom, indem er vom anatomischen Gesichtspunkte aus die Bezeichnung Karzinom ablehnt, obwohl der Tumor sogar zu Lungenmetastasen geführt hat. Auch Ribbert behält in seiner Geschwulstlehre den Namen „malignes Adenom" bei. Siegenbeek van Heukelom wählt für seine drei Fälle die Bezeichnung Adenokarzinom, weil die erste Entwicklung der Geschwulst atypisch, nach Art des Karzinoms sei. Bei den Franzosen endlich ist seit Hanot und Gilbert ziemlich allgemein der Titel „Cancer" für diese Tumoren üblich, sie werden einfach dem primären Leberkrebs zugerechnet. Auch Kaufmann will diese Tumoren als gewöhnliche Karzinome aufgefaßt wissen, sobald sich ihre Zellen vom Typus der Leberzellen entfernen, indem sie größer oder kleiner werden oder eine andere Gestalt annehmen. Ein Einwuchern in die Gefäße ist nach ihm gar nicht nötig für die karzinomatöse Natur des Tumors. Wollte man streng nach diesem Prinzip verfahren, so müßte man allerdings den größten Teil der bisher als Adenome beschriebenen Fälle unter die Karzinome einreihen. Für meinen Fall dürfte wohl am besten die Bezeichnung Adenokarzinom passen, welche sowohl auf die Ähnlichkeit des Tumorgewebes mit dem Lebergewebe, als auf den malignen Charakter mit Wachstum in den Gefäßen und Metastasenbildung hinweist.

Die Abgrenzung des Adenokarzinoms der Leber ist jedoch sowohl nach der Richtung des gutartigen Adenoms als nach

der Richtung des gewöhnlichen primären Leberkrebses sehr schwierig. Denn einerseits gibt es Tumoren, die ebenfalls in Form von zahlreichen Knoten in der Leber auftreten und ganz dieselbe Zusammensetzung aus gewundenen Zellbalken und Schläuchen besitzen, wie sie beim Adenokarzinom vorkommt, nur fehlt der Einbruch in die Gefäße und die Metastasenbildung in anderen Organen. Solcher Art sind die Fälle von Griesinger und Rindfleisch und von Fraser. Schmieden erwähnt, daß er in seinem Tumor nur an einer einzigen Stelle Tumorzellen in einem Gefäß beobachten konnte. Ob es sich in diesen Fällen bei vielen Knoten nicht um Gefäßdurchschnitte handelt, welche mit Tumorgewebe ausgefüllt sind? Jedenfalls erweckt der von Rindfleisch erhobene Befund eines „serösen Epithels" auf der Innenfläche der Tumorkapseln diesen Verdacht. Eberth konnte freilich bei nochmaliger Untersuchung desselben Falles dieses seröse Epithel nicht mehr finden.

Andrerseits ist das Adenokarzinom auch vom gewöhnlichen primären Leberkrebs nicht ganz scharf zu trennen. Im allgemeinen haben wir freilich ein gutes Unterscheidungsmerkmal im Verhalten des Stromas, indem dieses beim primären Leberkarzinom aus einem alveolär gebauten Bindegewebe, beim Adenokarzinom dagegen stets nur von Kapillaren gebildet wird. Doch gibt es auch hier Übergänge zwischen beiden Formen, wie z. B. die Fälle von Jungmann und M. B. Schmidt beweisen, bei denen sich sowohl nur mit Kapillarendothel bekleidete Zellbalken als typisch alveolär gebautes Krebsgewebe vorfanden. Bei meinem Fall ist allerdings nirgends eine Andeutung von alveolärem Bau vorhanden, so daß er in dieser Hinsicht scharf genug charakterisiert ist.

Eine Vergleichung der bis jetzt publizierten Fälle von Adenom und Adenokarzinom der Leber ergibt, daß sie eine außerordentliche Mannigfaltigkeit aufweisen, so daß nur selten ein Fall einem andern völlig entspricht, auch wenn wir das solitäre gutartige Adenom ganz aus dem Spiele lassen. Diese Verschiedenartigkeit der Tumoren geht sowohl aus der Literaturübersicht von Frohmann (1894) als aus der Tabelle von Eggel (1901) hervor, in welcher er die primären Leberkrebse mit Einschluß der Adenokarzinome zusammengestellt hat.

Konstant ist eigentlich nur die mehr oder weniger ausgesprochene Ähnlichkeit des primären Tumors mit dem Lebergewebe, wobei namentlich auf das von Kapillaren gebildete Stroma Wert zu legen ist. Alles übrige, nämlich die Art der Tumorzellen, die Größe und Verteilung der Knoten, ihre Beziehungen zu den Gefäßen, die Metastasenbildung und die Beschaffenheit des Lebergewebes, wechselt ungemein.

Es ist daher schon mehrfach versucht worden, eine Einteilung dieser Tumoren vorzunehmen. Die bekannteste stammt von Hanot und Gilbert (1888), welche nach dem makroskopischen Aussehen der erkrankten Leber die Unterscheidung folgender drei Formen vorgeschlagen haben:

1. Cancer nodulaire (zahlreiche Knoten von verschiedener Größe).
2. Cancer massif (eine einzige große Tumormasse).
3. Cancer avec cirrhose.

Aber Eggel hat schon darauf hingewiesen, daß Hanot und Gilbert selbst bei ihren Fällen diese Einteilung nicht streng durchführten, sondern je einen mit Cirrhose kombinierten Krebs beim Cancer nodulaire und Cancer massif unterbrachten. Ferner bieten die Cancers avec cirrhose in bezug auf Zahl und Größe der Tumoren das Bild des Cancer nodulaire oder massif dar. Histologisch entsprechen Hanot und Gilberts Fälle von Cancer avec cirrhose hauptsächlich unserm Adenokarzinom, das von ihnen als Epithéliome trabéculaire bezeichnet wird, während die beiden anderen Formen meist alveoläre Karzinome darstellen.

In neuerer Zeit hat Eggel wieder eine Einteilung der primären Leberkrebse versucht mit Einschluß sämtlicher auch als Adenom bezeichneten Fälle, soweit sie nur irgendwelche Zeichen von Malignität bieten. Er unterscheidet vor allem zwischen Karzinom der Leberzellen und Karzinom der Gallengänge und teilt dann beide Gruppen nach dem histologischen Verhalten in Carcinoma solidum und Carcinoma adenomatosum ein, wobei er unter letzterem alle diejenigen Formen zusammenfaßt, die „entweder überwiegend oder vollständig adenomatösen Bau aufweisen". Dieser adenomatöse Bau soll im Auftreten von Knäueln bestehen, die aus vielfach gewundenen Zell-

schläuchen und Zellzylindern von ähnlicher, nur plan- und regelloserer Anordnung wie das Lebergewebe zusammengesetzt sind. Aber auch diese Einteilung befriedigt nicht ganz, denn es gibt Fälle von Carcinoma adenomatosum der Leberzellen, welche vorwiegend oder ausschließlich aus soliden Zellbalken aufgebaut sind, während die Schlauchformen in den Hintergrund treten oder fehlen. So waren z. B. in dem Fall von Frohmann, der von Eggel selbst zum Carcinoma adenomatosum gezählt wird, nur solide Zellbalken vorhanden und auch in meinem Fall stehen in den großen Tumorknoten die kleinen Kanäle gegenüber den soliden Balken an Zahl bedeutend zurück. Es ist daher nach meiner Meinung die Bezeichnung Carcinoma solidum gegenüber dem Adenokarzinom nicht gut gewählt.

Vielmehr sollte das Hauptgewicht bei der Unterscheidung von Adenokarzinom und gewöhnlichem primären Leberkrebs auf das Verhalten des Stromas gelegt werden. Das Adenokarzinom der Leberzellen ist gekennzeichnet durch ein Stroma, das analog demjenigen des Lebergewebes nur aus Kapillaren besteht. Der gewöhnliche primäre Leberkrebs dagegen besitzt ein Stroma aus faserigem Bindegewebe und erhält dadurch einen alveolären Bau, wie er für das ausgebildete Karzinom als typisch gilt. Man sollte daher nach meiner Ansicht eher zwischen Carcinoma alveolare und Carcinoma adenomatosum unterscheiden.

Die beiden Hauptformen des Carcinoma solidum und adenomatosum teilt Eggel nach dem makroskopischen Verhalten in drei Gruppen ein, nämlich

1. die knotige Form (zahlreichere größere und kleinere Knoten, meist gut abgegrenzt),

2. die massive Form (eine große, oft fast einen Lappen einnehmende Tumormasse und daneben oft noch metastatische kleine Knoten),

3. die diffuse Form (zahllose, ganz kleine, die ganze Leber durchsetzende Knötchen, so daß das Bild einer hypertrophischen Cirrhose entspricht). Ich gestehe, daß mir die Definition der dritten Gruppe nicht ganz klar ist, denn dabei sollte eigentlich das cirrhotische Gewebe durch Geschwulstknoten vorgetäuscht

sein. Nun aber stellt Eggel in seiner Tabelle den ersten Fall von Siegenbeek van Heukelom hierher, bei welchem eine selbständige Cirrhose des Zellengewebes bestand und ausführlich beschrieben wird. Danach scheint mir diese Gruppe identisch zu sein mit dem, was man als kleinknotiges multiples Adenom kombiniert mit Cirrhose bezeichnen kann.

Unser Fall wäre nach dieser Einleitung bei der knotigen Form des Carcinoma adenomatosum einzureihen, da sich eine große Zahl von größeren und kleineren, allerdings zum Teil metastatischer Knoten in der Leber verteilt finden.

Da Frohmann 1894 eine vollständige Literaturübersicht über die Leberadenome gegeben und Eggel 1901 sämtliche Adenokarzinome in einer Tabelle zusammengestellt hat, so kann ich wohl auf eine nochmalige Besprechung der Fälle der Literatur verzichten und will mich darauf beschränken, die seit 1901 beschriebenen Fälle von Adenokarzinom zu erwähnen. 1902 hat Herxheimer einen Fall von Adenokarzinom veröffentlicht, der makroskopisch vollständig das Bild einer hypertrophischen Cirrhose darbot. mikroskopisch dagegen fanden sich Tumorknötchen, bestehend aus gallengangähnlichen Schläuchen und soliden runden Zellhaufen. Diese waren zum Teil von Endothel, zum Teil auch direkt von Bindegewebe begrenzt. Es liegt also ein Übergang zum alveolären Bau vor. Durchbruch in Venen und Metastasen fehlen. Einen zweiten Fall von „Adenoma hepatis“ hat Hoppeler 1903 beschrieben. Dabei war die Leber vergrößert und überall mit haselnuß- bis hühnereigroßen, grauroten Knoten durchsetzt. Mikroskopisch bestanden die Tumoren aus Zellbalken und Zellkomplexen, die durch schmale Bindegewebslamellen getrennt waren. Im übrigen waren die Knoten von einem cirrhotischen Bindegewebe mit zahlreichen neugebildeten Gallengängen abgegrenzt: normales Lebergewebe fand sich nirgends mehr vor. Angaben über das Verhalten der Gefäße fehlen. Metastasen waren nicht vorhanden.

Vergleiche ich nun den von mir mitgeteilten Fall mit den bisher veröffentlichten, so ist seine erste Eigentümlichkeit wohl das Auftreten der Neubildung bei einem 5½jährigen Kinde. Das Adenokarzinom der Leber ist eine Krankheit, die fast

nur das höhere Alter betrifft. Das Maximum der Erkrankungen fällt nach Eggel zwischen das 50. und 60. Jahr, dann folgen mit annähernd gleichen Zahlen das 5. und 7. Jahrzehnt. Sehr selten dagegen kommt das Adenokarzinom der Leber im Kindesalter vor. Birch-Hirschfeld beschreibt einen Fall von Adenom mit Übergang in Karzinom bei einem zwölfjährigen Kinde, wobei er anführt, daß der Bau der großen Tumorknoten typisch alveolär war. Ferner betreffen fünf Fälle von Marckwald Kinder im Alter von 9–15 Jahren. Die Fälle sind jedoch in ihrem mikroskopischen Aussehen nur kurz beschrieben, indem auf ihre Übereinstimmung mit einem anfangs beschriebenen Fall bei einem 66jährigen Manne hingewiesen wird. Bei diesem letzteren wurden die Tumorknoten von stark gewundenen Drüsenschläuchen gebildet. Zwischen den Knoten fand sich Bindegewebe mit Gallengängen. Bei vier Fällen war keine Lebersubstanz mehr vorhanden, nur bei einem elfjährigen Mädchen wurden noch Reste von Lebergewebe gefunden. Das Verhältnis der Tumoren zu den Gefäßen wird nicht speziell erwähnt. Ein weiteren Fall von primärem Leberkrebs mit alveolärem Bau wird von Pepper bei einem zwei Monate alten Kinde beschrieben und endlich stammt noch der Fall von Koltmann von einem neunjährigen Kinde, wobei sich in einem alveolär gebauten Bindegewebe epithelartige Zellen vorfanden, doch wurde keine genauere mikroskopische Untersuchung vorgenommen. Es sind also bis jetzt nur acht Fälle von primärem Karzinom oder sog. multiplem Adenom (Marckwald) der Leber im Kindesalter beobachtet. Von diesen betrafen drei alveoläre Karzinome, während ich es bei den fünf Fällen von Marckwald unentschieden lassen muß, ob sie dem gutartigen Adenom oder dem Adenokarzinom angehören. Jedenfalls ist das Adenokarzinom der Leber noch nie in einem so frühen Lebensalter beobachtet worden, wie in dem von mir beschriebenen Fall.

Merkwürdig ist ferner bei unserm Fall das Fehlen der Cirrhose im Lebergewebe, welche sonst sozusagen konstant zusammen mit dem Adenokarzinom auftritt. Denn in sämtlichen Fällen der Literatur fand ich Cirrhose erwähnt, nur Marckwalds erster Fall macht eine Ausnahme. Denn hier

wies das Lebergewebe außer brauner Atrophie keine Veränderungen, jedenfalls nicht eine Spur von Cirrhose auf. Auch in meinem Fall ist eine Cirrhose ausgeschlossen, denn wenn auch hier und da die Glissonschen Scheiden leicht verbreitert sind, so tritt diese Verbreiterung doch lange nicht überall auf und ist so geringen Grades, daß sie erst bei genauer Vergleichung mit normaler Leber zu konstatieren ist. Ebenso ist die Vermehrung der Gallengänge, welche Hand in Hand mit der Verbreiterung der Glissonschen Scheiden geht, eine minimale zu nennen. In einiger Entfernung von den großen Tumorknoten ist nirgends ein Acinus oder ein Teil eines solchen von Bindegewebe umschnürt und ebensowenig ist eine intraacinöse Bindegewebswucherung vorhanden. Eine Zunahme des Bindegewebes in Form einer intra- und periacinösen Wucherung treffen wir nur in der nächsten Nähe der großen Tumorknoten, die eine mehr oder weniger dicke Kapsel um sich gebildet haben. Mit der periacinösen Wucherung ist auch ein Auftreten von zahlreichen neugebildeten Gallengängen verknüpft. Diese Bindegewebszunahme in der Nähe der größeren Knoten wird durch den Druck der wachsenden Tumoren genügend erklärt.

Der begleitenden Cirrhose wird von vielen Autoren eine bedeutende Rolle in der Ätiologie des Adenokarzinoms zugeschrieben, indem der Reiz des wuchernden Bindegewebes die Leberzellen zur Umwandlung in Tumorzellen veranlassen soll. Sabourin und Brissaud betrachten sie als die direkte Ursache der Tumorbildung, und Schmieden sieht in den hypertrophischen Leberzellinseln, welche bei Cirrhose vorkommen, die Vorstufen der Tumoren. Kelsch und Kiener und Frohmann dagegen halten beide Prozesse für unabhängig voneinander. Frohmann deshalb, weil in seinem Fall gerade die am stärksten hypertrophischen Partien im cirrhotischen Gewebe von Geschwulstbildung frei blieben. Hanot und Gilbert und Engelhardt sehen Cirrhose und Geschwulstbildung als Folgen derselben Schädlichkeit an. Siegenbeek van Heukelom glaubt, daß, „wenn das zu karzinomatöser Entartung führende ätiologische Moment in Wirksamkeit tritt, der Form der Neubildung durch die vorhandene Cirrhose eine bestimmte Richtung gegeben wird“. Endlich ist Marckwald der Ansicht,

daß die Cirrhose sekundär durch die Tumorbildung verursacht werde. Er nimmt dabei an, daß der Reiz der Tumorentwicklung auch in dem entfernteren tumorfreien Partien der Leber zu allgemeiner Cirrhose führen könne. Der von mir mitgeteilte Fall lehrt nun, daß die Entstehung des Adenokarzinoms durchaus nicht immer an das Vorhandensein einer Cirrhose gebunden ist. Doch muß man bei ihrem fast konstanten Vorkommen immerhin annehmen, daß die cirrhotische Leber einen günstigen Boden für die Entwicklung des Karzinoms bildet, wenn einmal seine uns unbekannte Ursache auf das Lebergewebe einwirkt. Dies geht auch daraus hervor, daß das Adenokarzinom im selben Lebensalter am häufigsten auftritt wie die Cirrhose und daß das männliche Geschlecht weit eher befallen wird als das weibliche. Auf der andern Seite spricht mein Fall gegen Marckwalds Ansicht, daß die Cirrhose sekundär sei, denn trotz reichlicher Tumorentwicklung ist keine allgemeine Cirrhose zustande gekommen. Doch pflichte ich Marckwald darin bei, daß die Tumoren imstande sind, in ihrer Umgebung eine lokale Bindegewebswucherung hervorzurufen.

Nur selten ist beim Adenokarzinom der Leber Metastasenbildung in anderen Organen beobachtet worden, trotz des häufig erwähnten Vorkommens von Tumorgewebe in den Lebervenen. Es ist sehr wohl möglich, daß auch in den Fällen ohne makroskopische Metastasenbildung Tumorzellen in die Lungen gelangten, daß sie aber dort in den kleinen Arterien durch Organisation ihrer thrombotischen Hülle vernichtet oder abgekapselt und dadurch unschädlich gemacht wurden, wie es M. B. Schmidt für die verschleppten Krebszellen bei Karzinomen der Bauchorgane nachgewiesen hat. Den einzigen sicheren Fall von Metastasenbildung außerhalb der Leber bei einem reinen Adenokarzinom fand ich bei Frohmann, vielleicht gehört auch der Fall von Pye Smith hieher. Bei beiden wurden Lungenknoten gefunden. Häufiger führen zum Teil oder vollständig alveolär gebaute Leberkrebse zu Metastasen, besonders bekannt ist unter diesen der Fall von M. B. Schmidt, bei dem außer mehreren in Knoten und Lungen befindlichen Knoten von alveolärem Bau ein Knoten im Sternum gefunden wurde, der

aus Galle sezernierenden leberzellähnlichen Zellen bestand. Schmidt stellt diesen Befund in Parallele zu den Colloid sezernierenden Metastasen des Schilddrüsenkarzinoms. Ebenso beschreibt Heller in den Lungenmetastasen eines primären Leberkarzinoms typische Gallensekretion wie im primären Tumor, wobei die Galle in schlauchförmigen Gebilden lag. Auch mein Fall ist ein weiterer Beleg für die Sekretionsfähigkeit von Metastasen, denn in einigen Lungenknoten fanden sich in den engen Lumina, die hier und da in den Zellbalken auftreten, die gleiche olivengrüne oder braungelbe, homogene Masse wie in den Tumorknoten der Leber. Schmidt konstatierte für seinen Fall eine gewisse Abhängigkeit der Sekretionsfähigkeit von der Blutversorgung, indem nur diejenigen Tumorzellen Galle zu produzieren vermochten, welche direkt von Kapillaren umgeben waren, während überall da, wo alveolärer Bau des Karzinoms auftrat, auch die Gallensekretion fehlte. Dieses Verhalten wird auch durch meinen Fall bestätigt, denn nur da, wo ein gut ausgebildetes Kapillarnetz die Spalten und Lücken zwischen den Zellbalken einnimmt, begegnen wir sowohl in den Leber- wie in den Lungenknoten den olivengrünen Klümpchen in den kleinen Lumina. In den kleinzelligen Partien dagegen, wo die Kapillaren spärlich und sehr eng sind, finden wir sie nirgends und somit auch nirgends in den weiten Kanälen, die zwischen den kleinen Zellen zertreut liegen. Daß die Lungenknoten makroskopisch nicht eine stark grüne, sondern nur gelbliche Farbe hatten, ist bei dem relativ seltenen Vorkommen der Gallenklümpchen begreiflich.

Anschließend an die Gallensekretion in den Metastasen möchte ich noch einige Bemerkungen über die Herkunft des Stromas in den Metastasen beifügen. Denn es ist auffällig, daß in den Tumorknoten der Lunge keine elastischen Fasern außer in den Wandungen größerer Gefäße und in einigen wenigen bindegewebigen Zügen vorkommen. Das ganze übrige Stroma besteht nur aus Kapillaren und stimmt also genau mit dem Stroma in den Leberknoten überein. Das Vorkommen Kupfferscher Sternzellen konnte ich nicht mit absoluter Sicherheit feststellen, doch fanden sich immerhin einige Zellen scheinbar in den Kapillaren, die an Sternzellen erinnerten. Nach

ganz allgemeiner Ansicht dringen nun bei der Metastasenbildung der Karzinome nur die Krebszellen ohne jede Elemente des Stromas des primären Tumors in die Lymph- und Blutgefäße ein, siedeln sich in Lymphdrüsen, Lungen und anderen Organen an und hier bildet sich infolgedessen ein Stroma, ähnlich dem des primären Tumors, das auf die bindegewebigen Elemente des sekundär befallenen Organs zurückgeführt werden muß. Eine gleiche Neubildung des Stromas müssen wir auch für unsere Lungenmetastasen annehmen, denn von dem normalen Stroma, den Septen der Alveolen und deren elastischen Fasern ist nichts mehr nachzuweisen. Das Stroma besteht nur aus Kapillaren ohne fibröse Adventitia, die zwischen die Zellbalken oder Zellhaufen eingelagert sind, ganz wie in den Leberknoten. Mir scheint daraus hervorzugehen, daß das Stroma in diesen Metastasen neugebildet ist und zwar ganz nach dem Typus der normalen Leberkapillaren. Wir können also den Tumorzellen die Fähigkeit zuschreiben, das Endothel des Gefäßes, in dem sie stecken bleiben, zur Bildung von Kapillaren anzuregen. Noch prägnanter könnte man dies ausdrücken, wenn man den Prozeß der Neubildung des Stromas infolge der Einwanderung der Geschwulstzellen in die Lungen den Vorgängen an die Seite stellt, wie sie sich bei der Genese der Leber beim Embryo vollziehen. Wie mir Herr Prof. Langhans mitteilte, finden sich ganz dieselben Verhältnisse bei der malignen epithelialen Struma. Allerdings ist auch die Möglichkeit zuzugeben, daß das Stroma von der Leber her mit den Tumorzellen zusammen verschleppt wird, was natürlich nur bei Losreißung größerer Partikel möglich ist. Jedenfalls ist die Gelegenheit zur Verschleppung des Stromas reichlich geboten, da die Tumorthromben der Lebervene zum Teil ein sehr schön ausgebildetes Stroma von Kapillaren aufweisen.

In der Frage nach dem Ausgangspunkt des Adenokarzinoms bin ich geneigt, in meinem Fall eine Entstehung aus den Leberzellen anzunehmen. Dafür spricht erstens der Umstand, daß in den Tumoren verhältnismäßig zahlreiche Zellen vorkommen, die sich in nichts Wesentlichem von Leberzellen unterscheiden, zweitens scheint mir die Fähigkeit der Zellen, Galle zu produzieren, sehr wichtig, und drittens sehe ich eine vollkommene

Übereinstimmung des Tumorgewebes mit dem Lebergewebe in dem Verhalten der Kapillaren, welche ohne ein bindegewebiges Gerüst alle Lücken und Spalten zwischen den Zellbalken einnehmen. Das Auftreten von Kanälen und Schlauchformen läßt sich auch mit der Annahme, daß der Tumor aus Leberzellen entsteht, vereinbaren, wenigstens werden ja von vielen Autoren die neugebildeten Gallengänge bei der Lebercirrhose als umgewandelte Leberzellen angesehen. Aus dem Vorkommen von Schlauchformen ohne weiteres auf die Abstammung der Neubildung von den Gallengängen zu schließen, scheint mir jedenfalls nicht gerechtfertigt. Auch mag darauf hingewiesen werden, daß bei meinem Fall viele Kanäle in den großen Knoten wegen des Protoplasmareichtums der umgebenden Zellen keine große Ähnlichkeit mit Gallengängen hatten: Kanäle nach Art von Gallengängen fanden sich häufiger erst in den Metastasen der Leber und der Lungen.

Bis vor kurzer Zeit nahmen fast alle Autoren für die meisten Fälle von Adenokarzinom ebenfalls eine Entstehung aus den Leberzellen an, nur in wenigen Fällen wurde die Neubildung von den Gallengängen abgeleitet, so je ein Fall von Rovighi und Bonome, welche direkten Übergang von Gallengängen in Tumorgewebe fanden, während kein Zusammenhang der Neubildung mit den Leberzellen bestand. In neuerer Zeit wird von Herxheimer wieder ein Fall auf die Gallengänge bezogen, wobei er die Ansicht ausspricht, daß wohl bei manchen anderen Fällen fälschlicherweise Abstammung von den Leberzellen angenommen wurde. In seinem eigenen Fall fand Herxheimer vorwiegend Schlauchformen mit hohem Zylinderepithel, die bei Anwendung der Weigertschen Neurogliafärbung vollkommen mit Gallengängen übereinstimmten, indem sie den Cuticularsaum und die strichartigen Fortsätze zwischen den Zellen, wie dies bei Gallengängen der Fall ist, aufweisen. Einen Übergang von Leberzellen in Zylinderepithel hält er nicht für wahrscheinlich, die Gallengänge könnten viel eher Zellen hervorbringen, die den Leberzellen gleichen.

1903 sucht dann B. Fischer in einer Arbeit über Gallengangskarzinome darzutun, daß die meisten Adenokarzinome der Leber von den Gallengängen ausgehen. Er behauptet, wie

übrigens auch Herxheimer, daß die direkte Verbindung von Leber- und Tumorzellbalken, auf die wir weiter unten zu sprechen kommen, nichts für die Entstehung aus Leberzellen beweist, da sie auch bei sekundären Leberkrebsen vorkommen sollen. Ferner stützt er sich auf die Tatsachen, das erstens fast alle Autoren gleichzeitig mit der Tumorbildung Gallengangswucherung gesehen haben und daß zweitens der Rest der Beobachter in den Geschwülsten Schlauchbildungen beschreibt. Er wendet sich nun vor allem gegen Siegenbeek van Heukelom, der die Tumoren von Leberzellen herleitet und die Schauchbildung als „atypische Nachahmungen von Gallengängen" beschreibt. Fischer sucht ihn durch folgende Punkte zu widerlegen:

1. Die Schlauchformen finden sich in van Heukeloms Fällen gerade in den großen Geschwulstknoten, also da, wo die Geschwulst zuerst entstanden ist.

2. Die Schlauchformen lagen dabei hauptsächlich im Zentrum der Knoten, wo ebenfalls das älteste Gewebe sitzt.

3. Das Karzinom zeigt eine fortschreitende Entdifferenzierung, deshalb können sich nicht aus einfachen Zellbalken die viel komplizierteren Drüsenschläuche gebildet haben.

4. Falls wirklich eine Rückkehr der Leberzellen zur Gallengangsbildung stattfände, so müßten doch in den Metastasen die Schlauchformen vorwiegend vorkommen. Fischer findet aber in seinem dritten Fall in den Lymphdrüsenmetastasen nur alveolär gebauten Krebs mit soliden Strängen und Nestern.

5. Auf Entstehung aus Gallengängen weist auch der Umstand hin, daß Rindfleisch die Geschwulstknoten von großen Gallengängen aus injizieren konnte.

In seinen Schlußfolgerungen geht Fischer so weit, daß er sämtliche Adenome und Adenokarzinome, welche Schlauchformen enthalten, von Gallengängen ableitet.

Mein Fall bietet nun Gelegenheit dazu, die allgemeine Gültigkeit dieser Behauptung entschieden zurückzuweisen. Denn einmal fehlt in meinem Fall eine irgendwie ausgesprochene Gallengangswucherung. Nur in der Nähe der großen Tumorknoten finden wir Neubildung von Gallengängen, die sich aber aus der Bindegewebswucherung der Tumorkapsel einfach er-

klären läßt. Ferner treffen die Einwände, die Fischer gegen Siegenbeek van Heukeloms Auffassung erhebt, für meinen Fall nicht zu, trotzdem letzterer mit van Heukeloms Fällen in der Hauptsache große Ähnlichkeit zeigt. Ich will dabei ebenfalls Punkt für Punkt erörtern.

1. Die großen Knoten sind in meinem Fall vorwiegend aus soliden Zellbalken aufgebaut. Enge Kanäle, die aber wegen des Protoplasmareichtums der Zellen noch keine große Ähnlichkeit mit Gallengängen haben, kommen allerdings daneben vor, sird aber bedeutend in der Minderzahl.

2. Diese Kanäle finden sich in Zentrum und Peripherie der Knoten ungefähr gleichmäßig verteilt.

3. Die Entdifferenzierung, die Fischer für das Karzinom als typisch ansieht, trifft gerade für den Fall zu, daß die aus Leberzellen entstandene Neubildung gallengangähnliche Schläuche hervorbringt. Denn es ist doch nicht daran zu zweifeln und geht auch aus der Entwicklungsgeschichte hervor, daß die sezernierende Leberzelle das höher differenzierte Gebilde ist, als die Gallengangsepithelzelle.

4. In meinem Fall ist es geradezu typisch, daß diejenigen Schlauchformen, die durch die zylindrische Form der Zellen größere Ähnlichkeit mit Gallengängen aufweisen, in größerer Zahl erst in den Metastasen, sowohl denen der Leber wie denen der Lungen, auftreten. Daß Fischer in seinem dritten Fall in den portalen Lymphdrüsen nur solide Zapfen und Nester fand, ist erklärlich, da es sich dabei um einen alveolären Krebs der Gallengänge handelte, der mit dem Adenokarzinom der Leber gar keine Ähnlichkeit zeigt.

5. Die Möglichkeit, die Kanäle in den Tumoren von den großen Gallengängen aus zu injizieren, ist an und für sich kein Grund gegen die Entstehung der Leberzellen, sondern beweist nur, daß die Tumoren mit den Gallengängen irgendwie im Zusammenhang stehen. Denn es ist a priori wohl möglich, daß die aus Leberzellen entstandenen sezernierenden Tumorzellen einen Zusammenhang mit Gallengängen beibehalten, worauf auch M. B. Schmidt hinweist. Ich konnte allerdings nirgends mit Sicherheit einen Zusammenhang zwischen Tumorgewebe und Gallengängen sehen, und die Gallenabfuhr war

jedenfalls zum Teil ungenügend, sonst wären nicht einige Knoten stark ikterisch erschienen.

Aus den angeführten Gründen geht hervor, daß wir keineswegs, wie Fischer es will, sämtliche Adenome und Adenokarzinome mit Schlauchformen von Gallengängen ableiten müssen. Auch glaube ich, daß die Fischerschen Gründe nicht zwingend sind, um für die Fälle von Siegenbeek van Heukelom eine Entstehung aus Gallengängen annehmen zu müssen.

Zum Schluß komme ich noch auf die Frage des Wachstums beim Adenokarzinom der Leber zu sprechen. Früher wurde fast allgemein angenommen, daß die zahlreichen Tumorknoten an Ort und Stelle aus den Leberzellen hervorgehen und teils durch Teilung der Tumorzellen selbst, teils aber auch durch fortwährende Umwandlung der angrenzenden Leberzellen in Tumorzellen sich vergrößern. Dabei stützten sich die meisten Autoren auf die Übergangsbilder zwischen Leber- und Tumorzellen, welche am Rand der kleinsten Knötchen auftreten sollen. Diese Übergangsbilder sind am ausführlichsten von Siegenbeek van Heukelom beschrieben worden, der zeigen konnte, daß sich Leberzellbalken direkt in Tumorzellbalken fortsetzen und daß auch die Leberkapillaren direkt in Tumorkapillaren übergehen. Als charakteristische Merkmale der Tumorzellen gegenüber den Leberzellen sah er beim Protoplasma das Fehlen der bräunlichen Färbung und die gröbere Granulierung an, und bei den Kernen die bedeutendere Größe, den stärkeren Gehalt an Chromatin und die polymorphe Gestalt. Er macht nun darauf aufmerksam, daß bei der Umwandlung der Leberzellen in Tumorzellen stets die Veränderung des Kerns der Veränderung des Protoplasmas vorangehe, indem sich in der Umgebung der kleinen Tumoren Zellen finden, welche noch das Protoplasma einer Leberzelle, aber schon einen veränderten Kern besitzen, während das umgekehrte Verhältnis nicht vorkommt. Gestützt auf diese Befunde nimmt also Siegenbeek van Heukelom eine fortschreitende Umwandlung von Leberzellen in Tumorzellen an. Denn außer einer zentralen Vergrößerung der Neubildung an der ersten Stelle ihres Auftretens „hat sich die Entwicklung auch noch so vollzogen, daß, ebenso wie beim

Hautkrebs und beim Magenkarzinom, die Entartung weiter um sich gegriffen und mehr und mehr normale Leberzellen in Mitleidenschaft gezogen hat, zuweilen mit Überspringen von zwischenliegenden Partien."

Diese Auffassung wird nun namentlich von Ribbert angefochten. Schon 1898 hat Ribberts Schüler Heussi einen Fall veröffentlicht, bei dem dieselben Bilder wie bei Siegenbeek van Heukelom gefunden wurden, indem sie auch hier Tumor- und Leberzellbalken direkt vereinigten. Doch ließ sich durch geeignete Färbung mit Orange G überall eine scharfe Grenze zwischen Tumor- und Leberzellen feststellen. Heussi faßt daher den direkten Zusammenhang von Tumor- und Leberzellbalken als sekundär auf und erklärt ihn dadurch, daß die Tumorzellen zwischen den Kapillaren wachsen, indem sie die Leberzellen zerstören. Auch Herxheimer und Fischer schließen sich dieser Ansicht an.

In seiner Geschwulstlehre geht Ribbert selbst eingehend auf das Wachstum des „malignen Leberadenoms" ein. Auf Grund der von ihm beobachteten Fälle betont er erstens einmal, daß die Multiplizität der Tumorknoten nur eine scheinbare sei, indem sie nicht voneinander unabhängig liegen, sondern nur in Gefäßen liegende Tumormassen darstellen, die mit selbständigen Knoten verwechselt werden können, da die Gefäßlumina durch die Neubildung nicht gleichmäßig zylindrisch, sondern streckenweise knotig aufgetrieben werden. Die Neubildung wachse also an ihrem ersten Entstehungsort in die Gefäße, besonders in die Pfortader ein und breite sich dann auf diesem Wege in der Leber aus. Ribbert gibt freilich die Möglichkeit einer Entstehung an mehreren Stellen des Lebergewebes zu, glaubt aber, „daß wohl häufiger ein Knoten der primäre sein wird, und „wenn er einmal im vollen Fortschreiten begriffen ist, den anderen so weit vorauseilt, daß sie neben ihm nicht mehr zur Geltung kommen".

Zweitens erklärt Ribbert die von Siegenbeek van Heukelom beschriebene Verbindung zwischen Leber- und Tumorzellbalken als sekundärer Natur und bezeichnet das Wachstum zwischen den Kapillaren in der Richtung der Leberzellbalken geradezu als charakteristisch für das maligne „Leberadenom".

Versuchen wir nun, uns eine Vorstellung von dem Wachstum der Neubildung in unserm Fall zu machen, so wäre es vor allem nötig, den primären Sitz der Neubildung festzustellen. Dabei sind die Möglichkeiten gegeben, daß der Tumor entweder an einer Stelle zuerst auftrat und alle anderen Knoten metastatischer Natur sind, oder daß unabhängig von dem zuerst entstandenen Knoten andere Knoten im Lebergewebe entstanden, oder endlich, daß an mehren Stellen gleichzeitig die Entartung eintrat. Ich glaube mit einiger Wahrscheinlichkeit annehmen zu dürfen, daß das untere Drittel des rechten Lappens, das fast ganz von einer großen Tumormasse eingenommen wurde, den ältesten Sitz des Tumorgewebes darstellt. Sämtliche übrige Knoten erreichten lange nicht diese Ausdehnung. Die weitere Ausbreitung der Neubildung in der Leber hat sich jedenfalls zum größten Teil auf dem Wege der Pfortader vollzogen und die große Mehrzahl der kleineren Knoten ist sicher metastatischer Natur. Die Tumormassen sind offenbar von der ersten Einbruchstelle zunächst in die großen Äste und in den Hauptstamm eingewuchert und haben sich von dort aus in der ganzen Leber verbreitet, und zwar wohl zum größten Teil durch kontinuierliches Wachstum im Gefäßlumen. Daneben ist freilich auch die Möglichkeit gegeben, daß größere Stücke von Tumorgewebe in der Pfortader losgerissen werden, in der Leber irgendwo stecken bleiben und zu sekundären Knoten auswachsen. Ich fand in meinem Fall die metastatischen Tumormassen nicht nur in knotig aufgetriebenen Pfortaderästen, sondern auch im Lebergewebe. Dies kommt dadurch zustande, daß das Tumorgewebe an zahlreichen Stellen die Venenwand durchbricht und außerhalb von ihr Knoten bildet, die nur durch eine enge Lücke mit den intraportal gelegenen Tumormassen zusammenhängen. Diese Knoten finden sich in charakteristischer Anordnung um einen größern Pfortaderast gruppiert. Sie bringen bei ihrem weitern Wachstum das zwischenliegende Lebergewebe zur Atrophie und können auch zu größeren Knoten konfluieren, wobei an der Peripherie eine Abkapselung durch Bindegewebe eintritt. Die Knoten, die sich als sichere Metastasen erkennen ließen, hatten fast stets den kleinzelligen lockeren Bau. Es erhebt sich nun die Frage, ob die großen

abgekapselten Knoten von regelmäßig trabekulärem Bau, welche außer der unten im rechten Lappen gelegenen Tumormasse sich auf den verschiedenen Schnittflächen der Leber vorfanden, nicht auch metastatischer Natur sein könnten. Ich muß diese Möglichkeit zugeben, denn es lagen in einigen Pfortaderästen auch schön trabekulär gebaute Tumorthromben. Freilich konnte ich nirgends einen direkten Zusammenhang dieser großen Knoten mit intraportal gelegenem Tumorgewebe nachweisen. So muß ich es denn unentschieden lassen, ob diese große Knoten Metastasen eines wahrscheinlich im untern Teil des rechten Lappens gelegenen, primären Tumors sind, oder ob sie selbständige primäre Knoten darstellen.

Kehren wir nun zu der Frage zurück, ob sich die Tumorknoten nur durch Teilung ihrer Zellen oder auch durch direkte Umwandlung von Leberzellen in Tumorzellen vergrößern können. Es gelang mir in meinem Fall nur bei einem einzigen Knötchen von 4 mm Durchmesser, Bilder zu finden, welche den Verdacht einer solchen Umwandlung erwecken konnten. Um eine möglichst scharfe Differenzierung zwischen Leberzellen und Tumorzellen zu erhalten, bediente ich mich der zuerst von Heussi empfohlenen Färbung mit Orange G. Während nun die Grenze zwischen Tumor- und Lebergewebe auf größere Strecken hin in scharfer Linie verläuft, indem sich die Tumorzellen einfach an die Breitseite der innersten Leberzellreihe anlagern, fand sich an anderen Stellen eine Verbindung von Tumor- und Leberzellbalken. Ein schmaler Leberzellbalken läuft hier in tangentialer Richtung auf die Peripherie des Tumors zu und setzt sich unter allmählicher Verbreiterung direkt in einen Tumorzellbalken fort, wobei auch die zu beiden Seiten des Leberzellbalkens liegenden Kapillaren direkt in Kapillaren des Tumorgewebes übergehen. Doch gelingt es meistens auch hier, die Grenze zwischen Leber- und Tumorgewebe genau zu bezeichnen, denn an die letzte schmale dunkle Leberzelle mit chromatinreichem Kern lagert sich meist eine Zelle an, die durch ihr helleres Protoplasma und ihren größeren bläschenförmigen Kern deutlich als Tumorzelle charakterisiert ist. Diese Tumorzelle ist da, wo sie der Leberzelle anliegt, nicht breiter als die Leberzelle, dagegen nicht so langgestreckt,

Nach dem Innern des Tumors nimmt sie an Breite etwas zu, an dieses breitere Ende schließen sich meist zwei oder drei Tumorzellen an und so entstehen unter stetiger Breitenzunahme die typischen Tumorzellbalken. Eine Einbuchtung der letzten Leberzelle durch die konvex vorragende anstoßende Tumorzelle, wie sie Ribbert in seiner Geschwulstlehre in Fig. 378 (S. 446) abbildet, konnte ich nur selten sehen.

An einzelnen Stellen ist es jedoch trotz Anwendung der Orangefärbung und trotz genauester Beobachtung bei Ölimmersion äußerst schwierig, die Grenze zwischen Tumor- und Leberzellen bestimmt anzugeben. Dies ist besonders da der Fall, wo die Leberzellen nicht stark atrophisch, sondern noch ziemlich groß sind. Hier grenzen nämlich an sichere Leberzellen Zellen an, welche zwar einen etwas größeren Kern besitzen, aber in der Beschaffenheit des Protoplasmas mit Leberzellen noch völlig übereinstimmen. Diese Zellen legen sich zu zweien oder dreien an das Ende eines Leberzellbalkens an und sind eher etwas kleiner als Leberzellen, so daß die Kerne viel dichter gelagert sind, als im benachbarten Lebergewebe. Im weitern Verlauf des Balkens treffen wir dann Zellen mit hellerem Protoplasma an, die als typische Tumorzellen gelten können.

Wir haben also, wie auch Siegenbeek van Heukelom, zwischen dem unveränderten Lebergewebe und dem Tumorgewebe Zellen gefunden, deren Protoplasma noch ganz den Charakter von Leberzellen hat, deren Kerne aber durch ihre bedeutendere Größe mit den Tumorzellkernen übereinstimmen. Es fragt sich nun, ob diese scheinbaren Zwischenformen beweisend sind für eine direkte Umwandlung von Leberzellen in Tumorzellen. Ich glaube kaum, denn solche Zellen finden sich nicht nur in den Randpartien, sondern ziemlich häufig auch in den zentralen Partien des betreffenden Knötchens, wo sie mitten zwischen den anderen hellen Zellen eines Balkens liegen. Daß sie hier etwa die Fortsetzung von Leberzellzügen vorstellen, die von unten oder oben her an diese Stelle gelangten, war durch eine kleine Schnittserie leicht auszuschließen. Eine weitere Möglichkeit ist die, daß diese Zellen Leberzellen darstellen, welche von Tumorgewebe umwachsen worden sind,

aber dagegen spricht, daß gar keine Zeichen von Kompression vorhanden sind und ferner, daß die Kerne bedeutend größer sind als bei den Leberzellen. Es bleibt daher nur noch die Annahme übrig, daß sie Bestandteile des Tumorgewebes selbst sind, welche eine große Ähnlichkeit mit Leberzellen bewahrt haben. Wir müssen daher wohl auch die Zellen mit dem gleichen, leberzellähnlichen Protoplasma, die an der Peripherie als Zwischenformen zwischen Leber- und Tumorzellen erscheinen, zum Tumorgewebe rechnen, ebenso wie die leberzellähnlichen Elemente in den zentralen Partien. Für diese Ansicht spricht namentlich auch, daß wir in den großen abgekapselten Knoten sehr viele solche Zellen finden. Der Tumor muß also auch bei seiner weitern Entwicklung imstande sein, stets solche leberzellähnliche Formen zu bilden. Ganz ähnliche Befunde hat auch Frohmann, der mitten in seinen Tumorzellbalken Zellen mit dunklem, stark eosinrotem Protoplasma fand.

Für die Frage des Übergangs von Leberzellen in Tumorzellen an der Peripherie der Tumorknoten kommen wir also zu dem Resultat, daß sich zwar keine so deutliche Abgrenzung vorfindet, wie Ribbert sie annimmt, daß aber auch die Zellen mit leberzellähnlichem Protoplasma keineswegs eine direkte Umwandlung von Leberzellen in Tumorzellen beweisen, da sie sich auch in den zentralen Partien der Tumoren vorfinden und also zum Tumorgewebe selbst gehören. Freilich ist auch die Möglichkeit einer Umwandlung von Leberzellen in Tumorzellen nicht mit der Bestimmtheit abweisen, wie es Ribbert tut, aber jedenfalls vergrößert sich der Tumor nicht wesentlich durch ein solches appositionelles Wachstum.

Vielleicht gibt uns die Arbeit von Adler über helle Zellen in der menschlichen Leber einen Anhaltspunkt, wie wir uns das Verhältnis der hellen, wenig granulierten Tumorzellen zu den dunklen, leberzellähnlichen denken können. Adler unterscheidet nämlich auf Grund seiner Untersuchungen an mit Osmium gefärbten Schnitten zwei Zellformen in den normalen Leberläppchen. In der fötalen und kindlichen Leber fand er sehr zahlreich helle, spärlich granulierte, fast stets fettfreie Zellen ohne bräunliche Färbung, die er für die jüngeren Formen erklärt, in der Leber des Erwachsenen dagegen

nur dunkle, braune, dicht granulierte, oft fetthaltige Zellen, die er als ältere Formen ansieht. Es wäre nun möglich, daß sich analog auch die aus den Leberzellen hervorgegangene Neubildung verhält, indem die hellen, wenig granulierten Zellen jüngere Formen darstellen, die dunklen, leberzellähnlichen dagegen ältere. Einigermaßen für diese Ansicht spricht, daß wir in den großen Knoten, wo offenbar die Neubildung seit längerer Zeit besteht, die dunklen Zellen häufig sehen, in den Metastasen dagegen, wo das Tumorgewebe jüngeren Datums ist, die Zellen mit hellem Protoplasma überwiegen.

Im Anschluß an diesen Fall, der hauptsächlich unser Interesse beansprucht hat, möchte ich noch einige weitere Fälle von epithelialen Neubildungen der Leber, die sich in der Sammlung des Berner pathologischen Instituts meist unter dem Namen Leberadenom vorfanden, kurz beschreiben und zusammenstellen. Ich schildere zunächst den Fall, der dem eben besprochenen am nächsten steht.

Fall 2. Von Dr. Pfähler in Solothurn wurden am 21. März 1900 einige Stücke Leber in Spiritus zur Untersuchung eingesandt mit folgenden Notizen:

Patient, ca. 60 Jahre alt, erkrankte vor sechs Jahren an Symptomen, die auf Cholelithiasis schließen ließen. Einmal war er für kurze Zeit ikterisch. Die Leber war damals stark vergrößert, auch druckempfindlich, die Milz war palpabel. Mit den Gallensteinanfällen Hand in Hand ging eine beträchtliche Abmagerung von ca. 15 kg. Im Harn kein Eiweiß, wohl aber Zucker, der nach drei Wochen für immer verschwand. Seit dieser Zeit stets ein gewisses Druckgefühl in der Magengegend, aber Zunahme des Körpergewichts und relatives Wohlbefinden. Hier und da Gallensteinanfälle. Seit Herbst 1899 wieder Abmagerung bei normalem Urin. Sechs Wochen vor dem Tode heftige Anfälle. Bilirubin im Harn. Kurz vor dem Tode häufiges mäßiges Nasenbluten, dann eine abundante Dünndarmblutung und Blutbrechen. Tod unter dem Zeichen von Cholaemie Mitte Februar 1900.

Sektion. Leber gewaltig vergrößert. Oberfläche gleichmäßig höckerig, Schnittfläche ikterisch. In der Gallenblase und in den intrahepatischen Gallengängen reichlich Gallensteinkonkremente. Gallenblase geschrumpft, Wandung verdickt. Überall bindegewebige Verwachsungen mit dem Dünndarm. Omentum majus mit Colon ascendens und Coecum innig verwachsen. Milz stark vergrößert, mit den Zeichen des chronischen Milztumors. Nieren normal. Darm- und Magenschleimhaut normal.

Die eingesandten Stücke der Leber zeigen eine ungleichmäßig höckerige Oberfläche. Die Höcker im Mittel von 2–5 mm Durchmesser, 1 bis

2 mm prominierend, durch schmale Furchen voneinander getrennt. Hier und da flache Prominenzen mit einem Durchmesser bis zu 1 cm. Schnittfläche zeigt dem Aussehen der Oberfläche gemäß eine Lappung. Die Läppchen haben einen Durchmesser von 2—5 mm. Hier und da auch größere Felder von 8—12 mm Durchmesser. Zwischen den Läppchen Furchen, die meist schmal, selten etwas breiter sind. Läppchen von grasgrüner Farbe, Interstitien weniger stark grün.

Mikroskopischer Befund: Sämtliche Schnitte enthalten kein normales Lebergewebe mehr, sie bestehen aus rundlichen oder leicht ovalen Feldern von 1—3 mm Durchmesser, manche sind auch etwas kleiner. Die Felder sind durch schmale bindegewebige Septen getrennt. Das Bindegewebe ist fast überall sehr kernreich und enthält äußerst zahlreiche Lymphocyten, die meist in Gruppen angeordnet sind, ferner an vielen Stellen, besonders an den Knotenpunkten, die bis 1 mm Durchmesser haben können, sehr zahlreiche weite Gefäße, die fast nur endotheliale Wand haben. Ferner liegen in diesem Bindegewebe stellenweise nahe beieinander Äste der Pfortader und der Leberarterie und größere Gallengänge mit Zylinderepithel. An den Knotenpunkten treffen wir manchmal auch noch Reste von Acinusgewebe mit kleinen Zellen, die zum Teil Fett und sehr oft Körner und Schollen von braunem Pigment enthalten. Zwischen denselben finden sich meist bindegewebige Züge, selten normale Kapillaren. In der Nähe dieser Acinusreste liegen oft sehr zahlreiche neugebildete Gallengänge.

Der Inhalt der rundlichen Felder stellt sich bei Lupenvergrößerung ganz anders dar als die Tumoren in Fall 1. Der periphere Teil der Felder wird mehr von kompaktem Gewebe gebildet, das einen schmalen, manchmal aber auch breiten Saum darstellt. Das meist große Zentrum hingegen bietet das Bild eines Papilloms dar, indem sich hier kleinere runde oder schmale längliche Zellmassen finden. Die Zellmassen sind durch helle, zum Teil sehr breite Spalten voneinander getrennt und die Dimensionen derselben sind derart, daß man glaubt, Quer-, Schräg- und Längsschnitte durch Papillen von ziemlich gleicher Breite zu sehen. Bei starker Vergrößerung aber bemerkt man sofort, daß im Zentrum dieser Zellmassen kein bindegewebiges Stroma sich findet (Färbung nach van Gieson), dagegen sind sie an der Oberfläche von einer völlig kontinuierlichen Lage von Gefäßendothel bekleidet. Die scheinbaren Spalten entsprechen also meist recht breiten, sinusartig ausgeweiteten Blutkapillaren, und die Balken selbst bestehen aus umgewandelten Leberzellen. Es liegt also hier, um das sofort zu betonen, eine bedeutende Umwälzung in der Architektur des Acinusgewebes vor. Nur da, wo die Zellmassen dichter gelagert erscheinen, ist der netzförmige Zusammenhang dieser Lumina vielfach unterbrochen und hier und da sieht man auch Kapillaren mit rundem Querschnitt. Das Endothel mit seinen langen, spindelförmigen Kernen ist sehr deutlich und hebt sich häufig in Form einer roten Linie von den unterliegenden Zellen etwas ab. Diese eigentümliche

Architektur ist, wie man sieht, ein weiteres Entwicklungsstadium der in Fall 1 beschriebenen Bilder. Auch dort finden sich Gefäße mit schmalem, spaltförmigem Lumen, aber zu dieser eigentümlichen, netzartigen Verbindung kommt es nicht.

In einem gewissen Gegensatz hierzu steht die Erscheinung, daß die Zellen in diesen Balken den Charakter der Leberzellen meist besser gewahrt haben wie in Fall 1. Nirgends findet man kleinzellige Partien wie dort, sondern die polyedrischen Zellen sind durchschnittlich nur sehr wenig kleiner als Leberzellen, so daß die Distanz der Kerne das Anderthalb- bis Zweifache ihres Durchmessers beträgt. Das Protoplasma ist meist heller und weniger dicht granuliert als das der Leberzellen, doch finden sich auch noch recht viele Zellen, die sich mit Eosin und Orange genau gleich wie Leberzellen färben und auch deren bräunliche Eigenfarbe zeigen. Manche enthalten sogar braunes Pigment in größeren Körnern. Diese dunklen Zellen bilden zum Teil ganze Balken, zum Teil liegen liegen sie zerstreut zwischen den hellen Zellen. Die Kerne sind rundlich oder oval und etwas größer wie die der Leberzellen (7 μ), sie sind zum großen Teil schön bläschenförmig und enthalten meist ein deutliches Kernkörperchen, daneben kommen aber auch dunkle Kerne vor. Zwischen diesen deutlich abgegrenzten, einkernigen Zellen finden sich hier und da auch größere, riesenzellähnliche Massen, in denen die runden, schön ausgebildeten Kerne außerordentlich dicht nebeneinander liegen. Die Zahl dieser Kerne kann in einem Schnitt 10—50 betragen. Da aber diese Gebilde entsprechend ihrer Größe in mehreren Schnitten getroffen werden, so ist die Zahl der Kerne noch eine weit höhere. Solche Gebilde können manchmal die ganze Breite eines Balkens einnehmen oder sie liegen mehr in den zentralen Teilen zwischen den einkernigen Zellen.

Die Zellbalken erscheinen in der großen Mehrzahl solid, hier und da zeigt sich aber auch mitten zwischen den Zellen ein rundliches oder spaltförmiges Lumen, das mit einer bräunlichen oder grünen homogenen Masse ausgefüllt ist. Die um das Lumen gelagerten Zellen besitzen kubische oder niedrig zylindrische Gestalt, ihr Kern ist meist zentral gelegen und das dunkle Protoplasma oft bräunlich, dem der Leberzellen ähnlich.

Wie oben erwähnt, ist die periphere Partie der Felder etwas dichter gebaut. Da, wo diese periphere Zone sehr schmal ist, wird sie von 2 bis 4 Zellreihen gebildet, an anderen Stellen dagegen entspricht ihre Dicke ca. 10—12 Zellen und in diese Zellmassen gehen dann von den spaltförmigen Gefäßen Lumina hinein, welche schließlich einen runden Querschnitt annehmen.

In mehreren größeren Pfortaderästen finden sich Tumorzellen, sowohl einzeln als in ganzen Balken, die mit Gefäßendothel bekleidet sind. Ob der Tumor auch in die Lebervene eingebrochen ist, konnte ich nicht entscheiden, da die Lebervenen in der cirrhotischen Gewebe nicht sicher zu erkennen sind.

Der vorliegende Fall schließt sich eng dem ersten an. Auch hier finden sich sehr zahlreiche ikterische Knoten, die jedoch in den untersuchten Stücken nirgends einen Durchmesser von 3 mm überschreiten. Die Knoten liegen in einer cirrhotischen Leber, normale Leber ist in den übersandten Stücken nirgends mehr vorhanden. Die Tumorknoten bestehen aus stark gewundenen, oft auch anastomosierenden Zellbalken, die sich durch ihre Breite und das Fehlen einer radiären Anordnung auszeichnen. Die Zellen sind in der Mehrzahl etwas kleiner und spärlicher granuliert als Leberzellen, doch finden sich auch viele dunkle, braun gefärbte Zellen, die mit Leberzellen vollkommen übereinstimmen. Merkwürdig sind die zahlreichen Riesenzellen, die in den Balken verteilt sind. Neben soliden Balken, die das Bild beherrschen, kommen hier und da auch enge Kanäle mit braunem oder grünem Inhalt vor, wobei aber die umgebenden Zellen gar keine Ähnlichkeit mit Gallengangsepithelien haben. Das Stroma der Balken besteht auch hier nur aus Kapillaren, die aber fast überall sehr weit sind. Die Blutversorgung war offenbar eine sehr gute und deshalb fehlen regressive Veränderungen. Verfettung und Nekrose, fast vollkommen. Endlich fanden sich auch Tumormassen in Pfortaderästen. Von Fall 1 unterscheidet sich der vorliegende Fall hauptsächlich durch das Vorhandensein eines cirrhotischen Lebergewebes zwischen den Knoten, durch die Weite und Form der Kapillaren und durch das Vorkommen von riesenzellartigen Gebilden.

Da der Tumor den trabekulären Bau des Adenoms zeigt, aber seine maligne Natur durch das Vorhandensein von Tumorgewebe in Pfortaderästen unzweifelhaft ist, so müssen wir ihn auch zum Adenokarzinom rechnen. Er zeigt große Ähnlichkeit mit den mit Cirrhose kombinierten Fällen von Rindfleisch, Kelsch und Kiener, Engelhardt, Frohmann, Schmieden, Hoppeler. Da nirgends mehr eine größere Partie Lebergewebe, sondern nur noch geringe Reste von Leberläppchen in den Tumorsepten vorhanden waren, so kann ich bei diesem Fall nicht sicher entscheiden, ob früher eine Cirrhose bestanden hat oder ob die Bindegewebswucherung die Folge der Tumorentwicklung ist, wie etwa in der

Umgebung der großen Knoten in meinem ersten Fall, wobei ich jedoch keineswegs wie Marckwald die Ansicht aussprechen möchte, daß Tumoren, die an einigen wenigen Stellen der Leber sich entwickeln, zur allgemeinen Cirrhose führen. Die Anamnese spricht hier einigermaßen für eine früher bestehende, wahrscheinlich biliäre Cirrhose, da Patient schon vor sechs Jahren Symptome von Gallenstauung hatte. Mit den Fällen von Frohmann und Schmieden hat Fall 2 auch das Auftreten von Riesenzellen gemeinsam. Schmieden faßt die Riesenzellen als Übergangsform zwischen hypertrophischen Leberzellen und Tumorzellen auf. Im vorliegenden Fall jedoch finden sich diese Riesenzellen mehr in der Mitte der Tumorknoten und hier wiederum hauptsächlich in der Mitte der Zellbalken. Ich möchte sie daher nicht als Übergangsform zwischen Leberzellen und Tumorzellen ansehen, sondern bin mehr geneigt, sie für eine Degenerationserscheinung zu halten, derart, daß entweder mehrere Zellen konfluiert sind oder eine Tumorzelle nur noch die Fähigkeit der Kernteilung bewahrt hat, während das Protoplasma sich nicht mehr zu teilen vermag.

Daß die Neubildung ihren Ausgang von Leberzellen nahm, ist hier noch wahrscheinlicher als in Fall 1, denn es finden sich gar keine gallengangähnliche Gebilde; auch die kleinen Kanäle werden von Zellen begrenzt, die mit Leberzellen die größte Ähnlichkeit haben. Ferner weist die Gallensekretion und die Zusammensetzung aus Balken, die nur durch Kapillaren getrennt sind, mit großer Bestimmtheit auf den Ursprung aus den Leberzellen hin. Verbindungen zwischen Leber- und Tumorzellen sah ich nirgends und ebensowenig zwischen Gallengängen und Tumorzellen.

Was die erste Entstehung und die Art des Wachstums in diesem Fall anbetrifft, so läßt sich auch hier, da die Pfortader an der Verbreitung der Neubildung mitbeteiligt ist, nicht sicher entscheiden, ob die Tumoren multiple primäre Knoten oder Metastasen darstellen. Der eingesandte Sektionsbericht enthält keine Angabe, ob sich irgendwo in der Leber ein größerer Knoten fand oder ob die ganze Leber diffus von den kleinen Knoten durchsetzt war. Bei einer primären Cirrhose wäre die Entstehung an zahlreichen Stellen jedenfalls das

Wahrscheinlichere. Doch möchte ich für viele Knoten eine metastatische Natur annehmen, denn bei vielen, namentlich den kleineren Knoten kann man spindelförmige Kerne zwischen der bindegewebigen Kapsel und dem eigentlichen Tumorgewebe sehen und dies erweckt zum mindesten den Verdacht auf intravenös gelegenes Tumorgewebe.

Fall 3 stammt von einer gerichtlichen Sektion, ein Sektionsprotokoll fehlt. Soviel sich am gehärteten und zum Teil schon zerschnittenen Präparat noch sehen ließ, handelte es sich um einen großen, rundlichen Knoten von 5—6 cm Durchmesser, der auf der Schnittfläche überall durch Bindegewebe gut abgekapselt war.

Mikroskopischer Befund: Das Lebergewebe zeigt eine überaus hochgradige Verfettung, so daß nur noch in der Nähe der Glissonschen Scheiden und manchmal um die Venae centrales herum normale Leberzellen gefunden werden können. Das ganze zwischenliegende Gewebe erscheint als ein Netzwerk, dessen Maschen von großen, hellen Vakuolen eingenommen werden. Kerne sind hier vielfach nicht mehr zu finden oder färben sich schlecht, die vorhandenen sind schmal und platt gedrückt. Die Glissonschen Scheiden sind nicht verbreitert.

Der Tumor wird umgeben von einer 1—2 mm dicken Kapsel, die in den inneren Schichten aus einem kernarmen, grobfaserigen Bindegewebe besteht. In den äußeren Schichten ist das Bindegewebe etwas kernreicher, enthält kleine Gruppen von Lymphocyten, zahlreiche kleine Gefäße und neugebildete Gallengänge. Hier und da finden sich in der äußeren Kapselschicht auch Äste von Pfortader und Leberarterie und größere Gallengänge zu einer Gruppe vereinigt. Von der Kapsel aus ziehen ins Innere des Tumors schmale bindegewebige Septen, die aus kernarmem Gewebe bestehen. Sie teilen das Tumorgewebe in ganz unregelmäßig geformte Felder von sehr verschiedener Größe, die größten haben 1 cm Durchmesser. In den Knotenpunkten der Septen liegen häufig größere Gefäße, sowohl Arterien wie Venen, dagegen nirgends Gallengänge.

Das Tumorgewebe selbst besteht aus Zellbalken und Zellschläuchen, die vielfach netzförmig zusammenhängen, jede radiäre Anordnung vermissen lassen, und so dicht gelagert sind, daß der Tumor auf den ersten Blick solid erscheint. Erst bei genauerer Betrachtung sieht man die sehr schmalen Kapillaren zwischen den Zellmassen. Die soliden Zellbalken sind im Durchschnitt 3—4 Zellen breit und bestehen aus polyedrischen oder kubischen Zellen von sehr verschiedener Größe, doch sind die Zellen in der Mehrzahl ungefähr so groß wie Leberzellen. Ihr Protoplasma ist zum Teil heller und bedeutend weniger dicht granuliert als in den Leberzellen, zum Teil aber auch ebenso dunkel und bräunlich gefärbt. Die Kerne variieren sehr stark in ihrer Größe, ihr Durchmesser schwankt zwischen 4 und 7 μ, die meisten sind klein und dunkel. Neben diesen soliden Zellbalken finden sich sehr häufig weite Kanäle mit rundem oder ovalem Lumen, das meist

nur im Querschnitt erscheint. Das Lumen hat einen Durchmesser von 0,02—0,05 mm und wird umgeben von 6 -20 Zellen, die meist kubisch, seltener niedrig zylindrisch sind. In ersterem Falle liegt ihr Kern zentral, in letzterem auf der vom Lumen abgewandten Seite. Das Protoplasma ist bei einem Teil der Zellen, welche die Kanäle umgeben, dunkel, leberzellähnlich, bei anderen hell. Im Lumen liegen abgestoßene Zellen und feinkörnige Massen. In sehr ausgedehnten Partien des Knotens ist Verfettung eingetreten, die Zellen sind sehr groß, gequollen und enthalten größere und kleinere Vakuolen. Oft ist der ganze Zelleib von einer großen Vakuole eingenommen, welche den Kern abgeplattet hat. Häufig finden sich solche Zellen auch im Lumen der Schläuche. Das Stroma der Balken und Schläuche besteht, abgesehen von den Septen, aus einem Netz von Kapillaren mit deutlichem Endothel. Die Kapillaren sind aber durchweg äußerst eng, so daß sie nur als ganz feine Spalten erscheinen, und in den verfetteten Partien ist meist gar kein Lumen mehr erkennbar, so daß sich ihr Verlauf nur aus den spindelförmigen Endothelkernen erschließen läßt. In den zentralen Partien des Tumors ist es zu ausgedehnten Hämorrhagien gekommen.

In den Gefäßen des Lebergewebes und der Septen des Tumors finden sich nirgends Tumorzellen.

Dieser Fall gehört wohl in die Kategorie des gutartigen, solitären Leberadenoms. In einer stark verfetteten Leber ohne Cirrhose findet sich ein gut abgekapselter, rundlicher Knoten von 5—6 cm Durchmesser. Er wird ganz unregelmäßig von kernarmen, bindegewebigen Septen durchzogen, die wohl Arterien und Venen, aber keine Gallengänge führen und also nicht mit Glissonschen Scheiden verglichen werden können. Das Tumorgewebe selbst besteht aus netzförmig verbundenen Zellbalken und Zellschläuchen, welche beide zum Teil aus dunklen, leberzellähnlichen, zum Teil aus hellen, spärlich granulierten Zellen von sehr verschiedener Größe zusammengesetzt sind. Die Zellbalken sind etwas breiter als Leberzellbalken und zeigen keine radiäre Anordnung, die Schläuche besitzen meist ein weites Lumen, haben aber keine Ähnlichkeit mit Gallengängen, da die Zellen viel zu reich an Protoplasma sind. Das Stroma wird aus sehr engen Kapillaren gebildet.

Die Neubildung zeigt also im Zellcharakter und im Verhalten des Stromas große Ähnlichkeit mit dem Lebergewebe und ist aus diesen Gründen wohl auch vom Lebergewebe abzuleiten. Von Gallensekretion konnte ich nirgends etwas sehen. Als einfache solitäre Hyperplasie kann der Knoten nicht wohl

aufgefaßt werden, da Glissonsche Scheiden und radiäre Anordnung der Zellbalken, also jede Andeutung einer acinösen Struktur, fehlen. Jedenfalls ist der Tumor durchaus gutartiger Natur.

Ähnliche Fälle sind in der Literatur von Salter und Engelhardt beschrieben, welche die Tumoren ebenfalls von Leberzellen ableiten. Die solitären Adenome von Wagner und Greenish haben wahrscheinlich von Gallengängen ihren Ausgang genommen.

Fall 4. Sektion am 25. Januar 1896. 37jährige Frau. Anatomische Diagnose: Peritonitis puerperalis, Endometritis, Nekrose der Uteruswand, ödematöse Schwellung der Vagina, akuter Milztumor, Leberadenom.

Leber groß, Oberfläche mit Fibrin belegt. Schnittfläche etwas blaß, acinöse Zeichnung deutlich. An einer Stelle eine runde, prominente Partie von 1 cm Durchmesser, von lobulärem Bau und hellgelber Farbe, scharf gegen das normale Gewebe abgesetzt. Konsistenz ziemlich fest.

Mikroskopischer Befund: Lebergewebe ohne Veränderungen. Das Knötchen liegt dicht unter der Serosa und zeigt eine dem Lebergewebe ähnliche Zusammensetzung aus Zellbalken, Glissonschen Scheiden und Lebervenen. Die Glissonschen Scheiden und Lebervenen sind jedoch sehr unregelmäßig verteilt, so daß ein acinöser Bau nur angedeutet ist, und ebenso fehlt dem Zellbalken meist die regelmäßig radiäre Anordnung; nur um einige wenige Venae hepaticae kann man eine solche erkennen. Die Mitte des Knötchens wird von einer breiten Glissonschen Scheide eingenommen, die sich nach allen Richtungen verzweigt. Die schmaleren Äste, die von ihr ausgehen, vereinigen sich hier und da wieder, so daß eine Partie ungefähr von der Größe eines Leberacinus ganz von Bindegewebe umschnürt wird. Daneben finden sich noch andere, weniger breite Glissonsche Scheiden im Knötchen verteilt. Alle sind sehr kern- und gefäßreich und enthalten zahlreiche Lymphocyten und neugebildete Gallengänge neben Ästen der Pfortader, Leberarterie und größeren Gallengängen.

Die Zellbalken, die die Hauptmasse des Knötchens ausmachen, sind etwas breiter als Leberzellbalken und die Zellen auch etwas größer als Leberzellen. Das Protoplasma ist ebenso dicht granuliert wie das der Leberzellen, nur fehlt ihm die bräunliche Färbung. Die Kerne entsprechen in Größe, Form und Chromatingehalt den Leberzellkernen. Ziemlich häufig finden sich zwei Kerne in einer Zelle. Die Balken sind meist zwei Zellen breit, und auffallend ist vor allem an vielen Stellen die Randständigkeit der Kerne, doch läßt sich nirgends ein deutliches Lumen in den Balken erkennen. Häufig sieht man einen direkten Zusammenhang zwischen diesen Balken und den neugebildeten Gallengängen der Glissonschen Scheiden. Die Zwischenräume zwischen den Balken werden von Kapillaren mit Kupfferschen Sternzellen eingenommen. Gegen das Lebergewebe ist das Knötchen nicht scharf abgegrenzt, seine Balken gehen an vielen Stellen direkt in die Balken der anstoßenden Acini über und die Grenze macht

sich vielfach nur dadurch kenntlich, daß hier die Kapillaren mehr oder minder erweitert sind und daß die Balken des Lebergewebes in der Mehrzahl konzentrisch um das Knötchen verlaufen.

Fall 5. Eine makroskopische Beschreibung fehlt. Mikroskopisch hat der Fall große Ähnlichkeit mit dem vorhergehenden. Lebergewebe normal. Rings von Lebergewebe umschlossen ein rundliches Knötchen von 10—12 mm Durchmesser, dessen Zentrum ebenfalls von einer stark verästelten und verbreiterten Glissonschen Scheide eingenommen wird, die zahlreiche Gefäße, Lymphocyten und neugebildete Gallengänge enthält. Daneben noch zerstreute Glissonsche Scheiden und spärliche Lebervenen, um letztere sind die Zellbalken manchmal einigermaßen radiär angeordnet. Zellbalken zwei Zellen breit, Zellen etwas größer als Leberzellen, ohne bräunliche Färbung, meist stark verfettet. Auch hier in manchen Balken randständige Kerne. Abgrenzung an der Peripherie, zum Teil durch große Lebervenenäste, zum Teil direkter Zusammenhang mit dem benachbarten Acinusgewebe.

Fall 6. Sektion am 17. Februar 1888. 59jähriger Mann. Anatomische Diagnose: Arteriosklerose, Herzhypertrophie, Herzthromben, Stauung in Lungen, Milz, Nieren, Leber, Magen, Darm. Thrombose der rechten Art. pulmonalis, Infarkte in der rechten Lunge, Oedem der Lungen und des Gehirns, Hydrops der serösen Höhlen, Lungenemphysem, Ulcera an den Stimmbändern, Adenom der Leber.

Leber klein, Ränder zum Teil häutig, Oberfläche uneben, fein höckerig. Peripherie der Acini grauweiß, nur mäßig transparent, Centra dunkel braunrot, hier und da konfluierend. An letzteren Stellen sind die braunen Centra dicht aneinander gerückt, eingesunken. An einer Stelle dicht unter der Serosa ein ovaler Knoten von 2:2.5 cm Durchmesser, scharf abgegrenzt, bloß braungelb mit Andeutung einer acinösen Zeichnung, jedoch die Farbe ziemlich gleichmäßig. An der Oberfläche an entsprechender Stellung eine Einziehung.

Mikroskopischer Befund: Im Lebergewebe in der Nähe des Knotens starke Stauung und Verfettung, Glissonsche Scheiden nicht verbreitert. Das Knötchen selbst liegt dicht unter der Serosa. Es läßt in seinem Aufbau eine große Ähnlichkeit mit normalem Lebergewebe erkennen und besteht wie dieses aus Zellbalken, Glissonschen Scheiden und Lebervenen, auch eine radiäre Anordnung der Balken ist angedeutet. Die Acini sind jedoch nicht so regelmäßig geformt wie normal, sie sind oft schwer abzugrenzen und bald kleiner, bald größer als gewöhnliche Leberacini. Dies rührt von der unregelmäßigen Verteilung der Glissonschen Scheiden und Zentralvenen her, welche in sehr ungleichen Abständen liegen. An einigen Stellen finden sich stark verbreiterte Glissonsche Scheiden, die sich sternförmig nach allen Richtungen verzweigen. Sie bestehen aus kernreichem Bindegewebe mit zahlreichen kleinen Gefäßen, Lymphocyten und neugebildeten Gallengängen, an anderen Stellen sind sie nur ganz wenig verbreitert. Hier und da kommt es vor, daß eine Partie von Zellbalken

ganz vom Bindewebe der Glissonschen Scheiden umzogen wird. Die Lebervenen sind bedeutend zahlreicher als in der Norm und liegen sehr oft zu mehreren in einem Acinus. Dies hat zur Folge, daß keine schön radiäre Anordnung der Zellbalken zustande kommt, nur die den Lebervenen zunächst gelegenen Stücke der Balken stellen sich radiär auf ihr Lumen.

Die Zellbalken entsprechen ganz genau den Leberzellbalken, sind nur 1—2 Zellen breit und durch normal weite Kapillaren mit Kupfferschen Sternzellen getrennt. Die Zellen stimmen in Größe, Form und Granulierung völlig mit Leberzellen überein, nur fehlt die bräunliche Färbung. Hier und da zeigen sie leichte Verfettung. — Gegen das Lebergewebe ist das Knötchen zum Teil durch stark verbreiterte Glissonsche Scheiden abgegrenzt, zum Teil geht es ins benachbarte Acinusgewebe über und nur die beginnende Spannung macht die Grenze einigermaßen deutlich. Im Knötchen selbst bestehen keine Zeichen von Stauung.

Fall 7. Sektion am 5. Januar 1904. 58jähriger Mann. Anatomische Diagnose: Ulcus duodeni. Darmblutung, geringgradiger Milztumor. Lungenoedem, Leberadenom.

Leber groß, Centra leicht bräunlich, Peripherie getrübt. Auf der Schnittfläche ein Knötchen von 1 cm Durchmesser, das etwas heller ist, als die Umgebung und die normale acinöse Zeichnung zeigt, nur sind die Acini etwas vergrößert.

Mikroskopischer Befund: Im Lebergewebe außer ganz geringgradiger Verfettung keine Veränderungen. Das Knötchen hebt sich im gefärbten Präparat fast gar nicht von der Umgebung ab, erst bei starker Vergrößerung erkennt man einen Unterschied in den Zellen, indem den Zellen des Knötchens die bräunliche Färbung fehlt. Im übrigen herrscht im Knötchen der normale acinöse Bau mit schön radiärer Anordnung der Zellbalken, nur sind die Acini etwas größer als im übrigen Lebergewebe und es finden sich hier und da 2—3 Lebervenen im Zentrum. Die Zellbalken sind nur eine Zelle breit und die Zellen entsprechen in Form und Größe den Leberzellen, sehr häufig liegen zwei Kerne in einer Zelle. An der Peripherie des Knötchens besteht nirgends eine scharfe Grenzlinie, die Zellbalken verbinden sich mit denen der benachbarten Leberacini, welche auf kurze Strecken hin konzentrisch um das Knötchen verlaufen.

Bei den Fällen 4—7 finden wir übereinstimmend kleine, makroskopisch gut abgegrenzte Knötchen, die etwas heller als das umgebende Lebergewebe erscheinen. Sie wurden sämtlich als zufällige Nebenbefunde bei Sektionen beobachtet. Das mikroskopische Bild erinnert bei allen an den acinösen Bau der normalen Leber. Bei Fall 7 ist er deutlich ausgesprochen, wenn auch die Acini größer sind als normal, bei Fall 4—6 ist der acinöse Bau nur angedeutet. Stets finden sich Glissonsche Scheiden und Lebervenen im Knötchen, erstere

sind im Fall 4—6 zum Teil stark verbreitert und enthalten reichlich neugebildete Gallengänge. Die Zellen der Knötchen entbehren die braune Färbung, sind sonst aber in bezug auf Protoplasma und Kern genau gleich wie Leberzellen. Bei Fall 4 und 5 übertreffen sie die Leberzellen etwas an Größe, was in Fall 5 wohl hauptsächlich auf den großen Fettgehalt der Zellen zurückzuführen ist. Die Zellen bilden netzförmig verbundene Balken, zwischen denen Kapillaren mit Kupfferschen Sternzellen gelagert sind. Die Balken sind in Fall 6 und 7 ebenso breit wie Leberzellbalken, in Fall 4 und 5 etwas breiter und überdies fällt hier an mehreren Stellen die Randständigkeit der Kerne auf, ohne daß eigentlich Kanäle mit Lumen vorkommen. Mit dem umgebenden Lebergewebe stehen die Zellbalken vielfach in direkter Verbindung.

Was nun die Natur dieser Knoten anlangt, so läßt sich darüber streiten, ob man sie besser als solitäres Adenom oder als solitäre knotige Hyperplasie bezeichnen soll. Bei Fall 7, wo sich die Acini des Knötchens nur durch ihre bedeutendere Größe und durch das Fehlen der braunen Färbung in den Zellen von dem umgebenden Lebergewebe abheben, liegt wohl fast eine reine Hyperplasie vor, bei den übrigen Fällen weichen jedoch die Acini der Knötchen auch in ihrer Form ziemlich stark von Leberacini ab und die Knötchen haben einen mehr selbständigen Charakter, so daß sie eher den Namen Adenom verdienen. Es handelt sich dabei wahrscheinlich um eine abnorme Entwicklung einer Gruppe von Leberacini. Im umgebenden Lebergewebe finden wir keine greifbare Ursache für die Entstehung der Knötchen, denn es ist in Fall 4, 5 und 7 ganz oder fast normal und nur in Fall 6 zeigt das Lebergewebe Stauung und Verfettung, was an eine kompensatorische unregelmäßige Vergrößerung einiger Acini denken ließe. Dann ist aber nicht einzusehen, warum diese Vergrößerung nur an einer einzigen Stelle aufgetreten ist. Merkwürdig ist in Fall 4—6 eine starke Gallengangswucherung in den zentral gelegenen Glissonschen Scheiden, und ferner fällt in Fall 4 und 5 die Randständigkeit der Kerne in manchen Balken auf, welche wir in ganz gleicher Weise auch beim Adenokarzinom getroffen haben.

Die den beschriebenen Knoten ähnlichen Fälle von Rokitansky, Klob, Mahomed rechnet Simmonds, der selbst einen Fall beschreibt, zur solitären knotigen Hyperplasie. Engelhardt dagegen zum solitären Adenom. Ich glaube, daß wir berechtigt sind, von Adenom zu sprechen, sobald die Knötchen im mikroskopischen Bild nicht einfach vergrößerte Acini darstellen, sondern in der Form der Acini erheblich vom normalen Lebergewebe abweichen, und dadurch einen selbstständigen Charakter erlangen.

Literatur.

Rokitansky, Über Tumoren, bestehend aus Lebertextur neuer Bildung. Wiener allg. med. Zeitschrift, 1859, No. 14.

Wagner, Drüsengeschwulst der Leber. Archiv der Heilkunde, 1861.

Griesinger, Das Adenoid der Leber. Archiv der Heilkunde, 1864.

Rindfleisch, Mikroskopische Studien über das Leberadenoid. Archiv der Heilkunde, 1864.

Klob, Scheinbare Leberadenoide. Wiener med. Wochenschr., Nr. 76, 77.

Eberth, Das Adenom der Leber. Dieses Archiv, 1868, Bd. 43.

Salter, Case of diseased liver. Transactions of the path. society of London, 1869, Bd. 20.

Koltmann, Ein Fall von primärem Karzinom der Leber bei einem neunjährigen Mädchen. Korrespondenzblatt für Schweizer Ärzte, 1873.

Pepper, Primärer Leberkrebs bei einem acht Wochen alten Kinde. Philadelph. med. Times, 1875 (zitiert nach Birch-Hirschfeld).

Kelsch et Kiener, Contricution à l'histoire de l'adénome du foie. Archives de physiologie, normale pathologique, 1876.

Mahomed, On two cases of adenoma hepatis. Transactions of the path. society, 1877, Bd. 28.

Pye Smith, Primary carcinoma of the liver. Transactions of the path. society, 1880, Bd. 31.

Birch-Hirschfeld, Bösartige Neubildungen in der Leber. Gerhardts Handbuch der Kinderkrankheiten, 1880, Bd. IV 2.

Sabourin, Contribution à l'étude des lésions du parenchyme hépatique dans la cirrhose. Essai sur l'adénome du foie. Thèse Paris 1881.

Jungmann, Ein Fall von cirrhotischer Leber mit Adenombildung und Übergang desselben in Karzinom. Inaug.-Diss., Berlin 1861.

Greenish, Über das Adenom der Leber. Wiener med. Jahrbücher, 1882.

Rovighi, Sull' adenoma del fegato. Archivio per le scienze mediche, 1884, Bd. 7.

Simmonds, Die knotige Hyperplasie und das Adenom der Leber. Deutsches Archiv für klin. Medizin, 1884, Bd. 34.

Brissaud. Adénome et cancer hépatique. Archives générales de médecine, 1885, Bd. 2.

Hanot et Gilbert, Etudes sur les maladies du foie. Paris 1888. I.

Bonome, Contribuzione allo studio degli adenomi del fegato. Arch. per le scienze med., 1889, Bd. 13.

Frohmann. Über das Leberadenom. Inaug.-Diss. Königsberg 1894.

Siegenbeek van Heukelom, Das Adenokarzinom der Leber mit Cirrhose. Zieglers Beiträge zur pathol. Anatomie u. allgem. Path., 1894, Bd. 16.

Heller. Ein Befund von Galle produzierenden Metastasen in der Lunge. Zentralblatt für allg. Path. u. path. Anat., 1895. Bd. 6.

Marckwald, Das multiple Adenom der Leber. Dieses Archiv. 1896. Bd. 144.

M. B. Schmidt. Über Sekretionsvorgänge in Krebsen der Schilddrüse und der Leber und ihren Metastasen. Dieses Archiv. 1897. Bd. 148.

Heussi. Über das Wachstum des Adenokarzinoms der Leber. Inaug.-Diss., Zürich 1898.

Engelhardt, Über das multiple und solitäre Adenom der Leber. Deutsches Archiv für klin. Medizin. 1898, Bd. 60.

Witwicky. Zur Lehre von den adenoiden Neubildungen der Leber. Zeitschrift für klin. Medizin, 1899, Bd. 36.

Schmieden, Lebercirrhose und multiple Adenombildung. Dieses Archiv. 1900, Bd. 159.

Sokoloff, Adenokarzinom mit Flimmerepithelzellen in der Leber. Dieses Archiv, 1900. Bd. 162.

Fraser. Lebercirrhose mit multipler Adenombildung. Dieses Archiv 1901, Bd. 165.

Eggel. Das primäre Karzinom der Leber. Zieglers Beiträge zur path. Anat. u. allg. Path., 1901, Bd. 30.

Herxheimer, Über einen Fall von Adenokarzinom der Leber. Zentralblatt für allg. Path. u. path. Anat., 1902, Bd. 13.

Fischer, Über Gallengangskarzinome, sowie über Adenome und primäre Krebse der Leberzellen. Dieses Archiv, 1903, Bd. 174.

Hoppeler. Über einen Fall von Adenoma hepatis. Inaug.-Dissertation, Zürich 1903.

M. B. Schmidt. Die Verbreitungswege der Karzinome und die Beziehung generalisierter Sarkome zu den leukämischen Neubildungen. Jena 1903.

Ribbert, Geschwulstlehre. Bonn 1904.

Adler. Über helle Zellen in der menschlichen Leber. Zieglers Beiträge zur path. Anat. u. allg. Path., 1904, Bd. 35.

Erklärung der Abbildungen auf der Tafel.

Fig. 1. Leitz Obj. 7. Oc. 1. Fall 1. Partie aus einem großen Tumorknoten der Leber. Breite Zellbalken, getrennt durch schmale

Kapillaren mit deutlichem Endothel. Bei a ein kleines Lumen mit homogenem, grünlichem Inhalt (schwarz gezeichnet).

Fig. 2. Leitz Obj. 3. Oc. 1. Fall 2. Zwei Felder von Tumorgewebe, umgeben von cirrhotischem Gewebe. Der Bindegewebskapsel anliegend ein schmaler Saum von Tumorzellen (a). Im Zentrum papillenartige Tumorzellmassen.

Fig. 3. Leitz Obj. 7. Oc. 1. Fall 2. Tumorgewebe aus dem Zentrum eines Feldes. Zellbalken getrennt durch sehr weite Kapillaren. Bei a eine Riesenzelle.

Fig. 4. Leitz Obj. 7. Oc. 1. Fall 2. Papillenartige, quergeschnittene Tumorzellbalken mit deutlichem Endothelüberzug. Die leeren Räume stellen also Lumina von Blutkapillaren dar.